

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019582

International filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-321117
Filing date: 04 November 2004 (04.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

21.01.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 1 月 4 日
Date of Application:

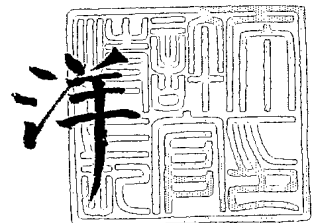
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 3 2 1 1 1 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 3 2 1 1 1 7]

出 願 人 第 一 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 2 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 6 7 1 6

【書類名】 特許願
【整理番号】 P05651611
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 金谷 直明
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 石山 崇
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 武藤 亮
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 落合 雄一
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 渡邊 俊之
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 久留 規子
【特許出願人】
 【識別番号】 000002831
 【氏名又は名称】 第一製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 110000084
 【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所
 【代表者】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100068700
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 有賀 三幸
【選任した代理人】
 【識別番号】 100077562
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 登志雄
【選任した代理人】
 【識別番号】 100096736
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 中嶋 俊夫
 【電話番号】 03-3669-0904
 【連絡先】 担当

【選任した代理人】
【識別番号】 100117156
【弁理士】
【氏名又は名称】 村田 正樹

【選任した代理人】
【識別番号】 100111028
【弁理士】
【氏名又は名称】 山本 博人

【選任した代理人】
【識別番号】 100089048
【弁理士】
【氏名又は名称】 浅野 康隆

【選任した代理人】
【識別番号】 100101317
【弁理士】
【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2003-434726
【出願日】 平成15年12月26日

【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2004- 12154
【出願日】 平成16年 1月20日

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 164232
【納付金額】 16,000円

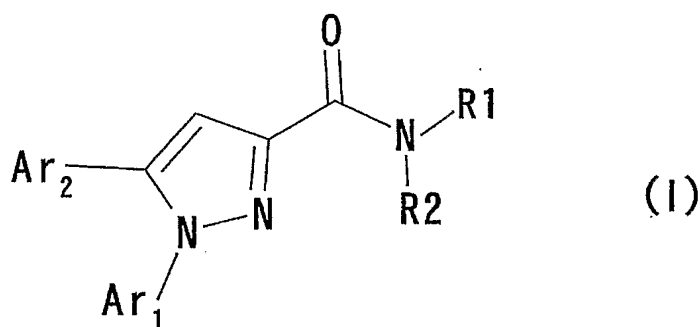
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、それぞれ独立に、1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基又は1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基を示し(ただし、 Ar_1 が1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、 Ar_2 は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基であり、 Ar_1 が置換基を有さない5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、 Ar_2 は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基又は置換基として1もしくは2個の置換基を有するカルバモイル基又は1もしくは2個の置換基を有する低級アルキル基を有するフェニル基であり、 Ar_1 が1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基である場合、 Ar_2 は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である。);

R_1 は、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるオキサモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基、1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基、又は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基を示し;

R_2 は、水素原子又は1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基を示す。)で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

Ar_1 が1ないし3個の置換基を有する5員又は6員の芳香族複素環基であり、 Ar_2 が1ないし3個の置換基を有することもある5員又は6員の芳香族複素環基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

【請求項 3】

Ar_1 が置換基を有さない5員又は6員の芳香族複素環基であり、 Ar_2 が1ないし3個の置換基を有する芳香族複素環基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

Ar_1 が置換基を有さない5員又は6員の芳香族複素環基であり、 Ar_2 が置換基として1もしくは2個の置換基を有するカルバモイル基又は1もしくは2個の置換基を有する低級アルキル基を有するフェニル基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

【請求項 5】

Ar_1 が1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基であり、 Ar_2 が1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する医薬。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患の予防及び／又は治療剤。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物の医薬の製造のための使用。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする虚血性疾患の予防及び／又は治療方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】アミドピラゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、血小板凝集抑制作用を有するピラゾール誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

血小板は、血管損傷時に凝集して止血血栓を形成して出血を防止する重要な役割を担っているが、その一方で、動脈硬化に見られるように血管内皮が損傷したり血管が狭窄している場合には凝集して血栓や塞栓を誘発し、心筋梗塞、狭心症、虚血性脳血管障害、或いは末梢血管障害等の虚血性疾患を引き起こす原因となっていることが知られている。したがって、虚血性疾患の予防や治療には、血小板凝集抑制薬が投与されている。中でも、アスピリンは、古くから血小板凝集抑制薬として使用されてきており、その効果は10万人の患者に投与された複数の臨床試験結果をメタアナリシスしたAPT (Antiplatelet Trialists' Collaboration) で証明されている (非特許文献1参照)。しかしながら、アスピリンは、胃腸等の出血、いわゆるアスピリン潰瘍を引き起こすという副作用が知られており、その副作用は投与量に依存することなく、100人に1人の割合で起きている (非特許文献2参照)。

【0003】

アスピリンの血小板凝集抑制作用は、シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase) の抑制作用に基づくことが知られている。シクロオキシゲナーゼには、シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) があり、アスピリンは低用量でCOX-1を選択的に阻害して血小板の凝集を抑制するが、COX-1の阻害はアスピリン潰瘍を引き起こす原因ともなっている (非特許文献3及び4参照)。なお、非ステロイド性抗炎症薬は、COX-2を選択的に阻害して抗炎症作用を示すことが知られている。

【0004】

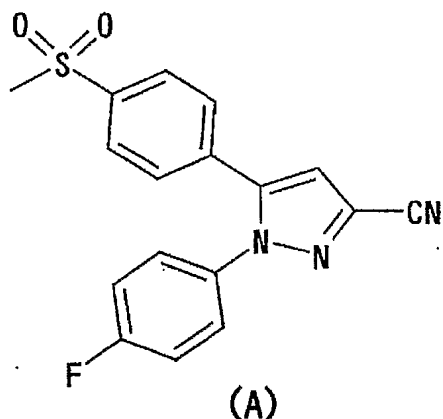
以上のように、アスピリンは血小板凝集抑制薬として有用であるが、その作用機作であるCOX-1阻害作用による胃腸障害を副作用として伴うことから、COX-1阻害作用のない血小板凝集抑制薬が求められている。

【0005】

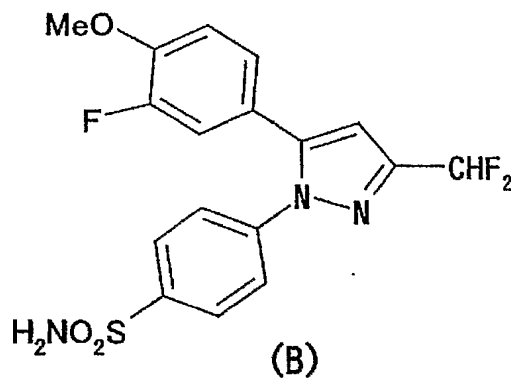
一方、これまでに抗血栓作用を有するピラゾール誘導体としては、化合物 (A) (特許文献1及び非特許文献5参照)、又は化合物 (B) (特許文献2参照) が知られている。

【0006】

【化1】



(A)



(B)

【0007】

【特許文献1】特許第2586713号明細書

【特許文献2】WO97-29774

【非特許文献1】BMJ, 308巻, 81-106頁, 1994年

【非特許文献2】BMJ, 321巻, 1183-1187頁, 2000年

【非特許文献3】Neurology, 57巻, Suppl. 2, S5-S7頁, 2001年

【非特許文献4】Drugs Today, 35巻, 251-265頁, 1999年

【非特許文献5】Chem. Pharm. Bull., 45巻, 987-995頁, 1997年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかし、化合物(A)のコラーゲン誘発血小板凝集に対するIC₅₀値は 5.3×10^{-6} Mであり、COX-2に対してはこれより強い阻害活性を示す(IC₅₀値 2.4×10^{-7} M)。同様に、化合物(B)の血小板凝集抑制作用もそのCOX-2に対する阻害活性と比較して強いものではない、前述のように、COX-2の阻害作用は抗炎症作用に繋がるので、COX-2阻害活性を有することは血小板凝集抑制薬としては必ずしも好ましいものではない。従って、本発明は、COX-1及びCOX-2を阻害することのない強力な血小板凝集抑制薬を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

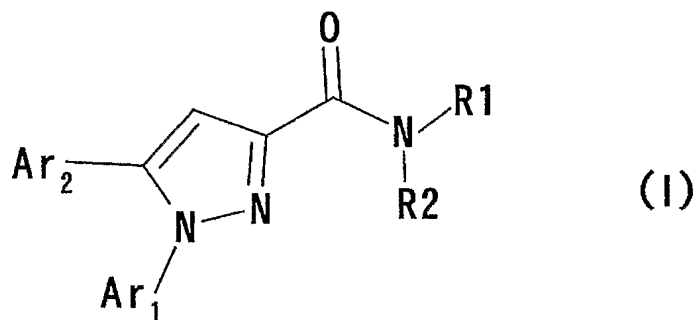
【0009】

本発明者らは、このような血小板凝集抑制薬を求めて鋭意研究した結果、下記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体が、COX-1及びCOX-2を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式(I)

【0010】

【化2】



【0011】

(式中、Ar₁及びAr₂は、それぞれ独立に、1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基又は1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基を示し(ただし、Ar₁が1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、Ar₂は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基であり、Ar₁が置換基を有さない5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、Ar₂は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基又は置換基として1もしくは2個の置換基を有するカルバモイル基又は1もしくは2個の置換基を有する低級アルキル基を有するフェニル基であり、Ar₁が1もしくは3個の置換基を有することもあるフェニル基である場合、Ar₂は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である。);

R₁は、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるオキサモイル基、1

もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基、1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基、又は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基を示し;

R₂は、水素原子又は1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基を示す。)で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

【0012】

また、本発明は、一般式(I)で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する医薬を提供するものである。

【0013】

更に、本発明は、一般式(I)で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患の予防及び/又は治療剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0014】

本発明の化合物(I)、それらの塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、COX-1及びCOX-2を阻害することなく強力に血小板凝集を抑制し、血栓形成を強力に阻害する作用を有する。したがって、心筋梗塞、狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症等)、虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞等)、末梢血管障害、人工血管置換後閉塞、冠動脈インターベンション(冠動脈バイパス術(CAGB)、経皮経管冠動脈形成術(PTCA)、ステント留置等)後の血栓性閉塞、糖尿病網膜症・腎症、心人工弁置換時閉塞、など、血栓・塞栓を原因とする虚血性疾患の予防及び/または治療薬として有用である。あるいは、例えば血管手術や血液体外循環等に伴う血栓・塞栓の予防及び/又は治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

上述の一般式(I)における置換基について以下に説明する。

【0016】

A_{r1}及びA_{r2}で示される芳香族複素環基は、5又は6員の芳香族複素環基であり、具体例としては、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基等を挙げることができる。

A_{r1}及びA_{r2}で示される芳香族複素環基及びフェニル基における置換基としては、(1) 1又は2個の置換基を有することもある低級アルキル基、(2) ハロゲノ基、(3) 水酸基、(4) シアノ基、(5) 置換基を有することもある低級アルコキシ基、(6) アラルキルオキシ基、(7) 低級アルキルチオ基、(8) 低級アルコキシカルボニル基、(9) カルボキシル基、(10) 低級アルキルスルホニル基、(11) 1又は2個の置換基を有することもあるアミノ基、(12) 1又は2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、(13) 1又は2個の低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、(14) 1又は2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基、(15) 置換基を有することもある低級アルケニル基、(16) 置換基を有することもある低級アルキニル基、(17) 置換基を有することもある低級アルカノイル基等を挙げることができる。以下にこれらの置換基について説明する。

【0017】

(1) 芳香族複素環基及びフェニル基上の置換基である1又は2個の置換基を有することもある低級アルキル基とは、(a) 水酸基、(b) ハロゲノ基、(c) 炭素数1~6の直鎖状、分枝状又は環状のアルコキシ基、(d) 1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、(e) 炭素数1~6のアルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、(f) 総炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、(g) カルボキシル基及び(h) 脂環式-カルボニル基の群から選ばれる1個の基又は同種もしくは異種の2個の基で置換さ

れることもある炭素数 1～6 の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基を意味する。ここで環状アルキル基の炭素数は 3～6 である。

【0018】

上記 (b) ハロゲノ基としては、フルオロ基、クロロ基及びブロモ基を挙げることができる。また、(c) 炭素数 1～6 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。

【0019】

(d) 1 もしくは 2 個の置換基を有することもあるアミノ基としては、非置換のアミノ基の他に、(i) 炭素数 1～6 の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基、(ii) 炭素数 2～7 のアルカノイル基、(iii) アリールカルボニル基、(iv) 脂環式複素環-カルボニル基、(v) 総炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基、(vi) アリールオキシカルボニル基、(vii) 炭素数 1～6 の直鎖状、分枝状もしくは環状のアルキル基又は脂環式簡素環基で置換されることもあるカルバモイル基、(viii) 水酸基、(ix) 炭素数 1～6 の直鎖状、分枝状又は環状のアルコキシ基、(x) 炭素数 1～6 の直鎖状、分枝状又は環状のアルキルスルホニル基及び (xi) アリールスルホニル基から選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基が置換したアミノ基が挙げられる。

【0020】

ここで (i) 炭素数 1～6 のアルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、第一級ないし第三級のブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。(ii) 炭素数 2～7 のアルカノイル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ブタノイル基、ペンタノイル基等が挙げられる。(iii) アリールカルボニル基としては、総炭素数 7～15 のアリールカルボニル基、例えばベンゾイル基、ナフチルカルボニル基等が挙げられる。(iv) 脂環式複素環-カルボニル基としては、4 ないし 7 員の脂環式複素環-カルボニル基、例えばアゼチジンカルボニル基、ピロリジンカルボニル基、ピペリジンカルボニル基、ピペラジンカルボニル基、ヘキサヒドロピリダジンカルボニル基、テトラヒドロピリミジンカルボニル基、ピラゾリジンカルボニル基、イミダゾリジンカルボニル基、ホモピペラジンカルボニル基、モルホリンカルボニル基、チオモルホリンカルボニル基等が挙げられる。

【0021】

(v) 総炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

(vi) アリールオキシカルボニル基としては、炭素数 6～14 のアリール-オキシカルボニル基、例えばフェニルオキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0022】

(vii) アルキル基又は脂環式複素環基で置換されることもあるカルバモイル基としては、非置換のカルバモイル基の他に、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、第一級ないし第三級のブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、シクロブチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、シクロプロピルメチルカルバモイル基、シクロペンチルメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、メチルイソプロピルカルバモイル基、メチルシクロプロピルカルバモイル基、メチルシクロブチルカルバモイル基、メチルシクロペンチルカルバモイル基、メチルシクロヘキシルカルバモイル基；更にアゼチジンカルバモイル基、ピロリジンカルバモイル基、ピペリジンカルバモイル基、ピペラジンカルバモイル基、ヘキサヒドロピリダジンカルバモイル基、テトラヒドロピリミジンカルバモイル基、ピラゾリジンカルバモイル基、イミダゾリジンカルバモイル基、ホモピペラジンカルバモイル基、モルホリンカルバモイル基、チオモルホリンカルバモイル基等の 4

ないし 7 員の脂環式複素環カルバモイル基が挙げられる。(ix) アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等が挙げられる。(x) アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基等が挙げられる。(xi) アリールスルホニル基としては、炭素数 6 ~ 14 のアリールスルホニル基、例えばフェニルスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、ナフチルスルホニル基等が挙げられる。

【0023】

これら (i) ~ (xi) の基が置換することもあるアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、第一級ないし第三級のブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。

【0024】

(1) の具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、第一級ないし第三級のブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキプロピル基、2-ヒドロキプロピル基、2-フルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-フルオロシクロプロピル基、2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、1-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、メチルアミノメチル基、2-(メチルアミノ)エチル基、1-(メチルアミノ)エチル基、3-(メチルアミノ)プロピル基、2-(メチルアミノ)プロピル基、ジメチルアミノメチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、1-(ジメチルアミノ)エチル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基、2-(ジメチルアミノ)プロピル基、2-(メチルエチルアミノ)エチル基、1-(メチルエチルアミノ)エチル基、1-アミノシクロプロピル基、1-(メチルアミノ)シクロプロピル基、1-(エチルアミノ)シクロプロピル基、1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル基、1-(ジエチルアミノ)シクロプロピル基、1-(メチルエチルアミノ)シクロプロピル基、アセチルアミノメチル基、2-アセチルアミノエチル基、プロピオニルアミノメチル基、2-プロピオニルアミノエチル基、ベンゾイルアミノメチル基、2-(ベンゾイルアミノ)エチル基、ピロリジンカルボニルアミノメチル基、ピペリジンカルボニルアミノメチル基、2-(ピロリジンカルボニルアミノ)エチル基、2-(ピペリジンカルボニルアミノ)エチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、2-(メトキシカルボニルアミノ)エチル基、2-(エトキシカルボニルアミノ)エチル基、フェニルオキシカルボニルアミノメチル基、2-(フェニルオキシカルボニル)エチル基、カルバモイルアミノメチル基、N-メチルカルバモイルアミノメチル基、N-エチルカルバモイルアミノメチル基、2-(カルバモイルアミノ)エチル基、2-(N-メチルカルバモイルアミノ)エチル基、2-(N-エチルカルバモイルアミノ)エチル基、ヒドロキシアミノメチル基、2-(ヒドロキシアミノ)エチル基、メトキシアミノメチル基、2-(メトキシアミノ)エチル基、2-(エトキシアミノ)エチル基、N-メチル-N-メトキシアミノメチル基、2-(N-メチル-N-メトキシアミノ)エチル基、メチルスルホニルアミノメチル基、エチルスルホニルアミノメチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、2-(エチルスルホニルアミノ)エチル基、フェニルスルホニルアミノメチル基、p-トルエンスルホニルアミノメチル基、2-(フェニルスルホニルアミノ)エチル基、2-(p-トルエンスルホニルアミノ)エチル基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、2-(メチルカルバモイル)エチル基、メトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、カルボキシメチル基、カル

ボキシエチル基、ピロリジンカルボニルメチル基、ピロリジンカルボニルエチル基等が挙げられる。

【0025】

(2) ハロゲン基としては、フルオロ基、クロロ基、及びブロモ基を挙げることができる。

【0026】

(5) 置換基を有することもある低級アルコキシ基としては、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基及び脂環式複素環カルボニル基から選ばれる1又は2個が置換することもある炭素数1～6の直鎖状、分枝状又は環状のアルコキシ基が挙げられる。ここで低級アルコキシカルボニル基としては、前記(v)と同じものが挙げられる。脂環式複素環カルボニル基としては、前記(iv)と同じものが挙げられる。これら

(5)の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基、カルバモイルメトキシ基、カルバモイルエトキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、メトキシカルボニルエトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルエトキシ基、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基、ピロリジンカルボニルメトキシ基、ピロリジンカルボニルエトキシ基等が挙げられる。

【0027】

(6) アラルキルオキシ基とは、炭素数6～20のアリール基と炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルコキシ基からなる基を意味し、アラルキルオキシ基の具体例としてはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等を挙げることができる。

(7) 低級アルキルチオ基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキルチオ基を意味し、具体例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロペンチルチオ基等を挙げることができる。

(8) 低級アルコキシカルボニル基とは、総炭素数2～7のアルコキシカルボニル基を意味し、具体例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

(10) 低級アルキルスルホニル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状アルキルスルホニル基を意味し、具体例としてはメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等を挙げることができる。

【0028】

(11) 1又は2個の置換基を有することもあるアミノ基とは、非置換のアミノ基の他に、1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、及び1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されることのあるウレイド基を意味する。1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基の具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。低級アルカノイルアミノ基とは、炭素数2～6の直鎖状及び分岐状のアルカノイル基で置換されたアミノ基を意味し、その具体例としては、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等を挙げることができる。低級アルコキシカルボニルアミノ基とは、炭素数2～6の直鎖状及び分岐状の低級アルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基を意味し、その具体例としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基を挙げることができる。1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されることのあるウレイド基の具体例としては、アミノカルボニルアミノ基、N1-メチルアミノカルボニルアミノ基、N1-エチルアミノカルボニルアミノ基、N3-メチルアミノカルボニルアミノ基、N1, N1-ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N1, N3-ジメチルアミノカルボニル

アミノ基、N1-メチル-N3-エチルアミノカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

【0029】

(12) 1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基としては、無置換のカルバモイル基の他に、1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。

【0030】

(13) 1もしくは2個の低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基とは、無置換のアミノスルホニル基の他に、1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノスルホニル基を意味し、具体例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、第一級ないし第三級ブチルアミノスルホニル基、シクロプロピルアミノスルホニル基、シクロブチルアミノスルホニル基、シクロペンチルアミノスルホニル基、シクロヘキシルアミノスルホニル基、シクロペンチルメチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。

【0031】

(14) 1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基における4ないし7員の脂環式複素環基としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基等を挙げることができる。

これらの基は置換されていてもよく、その置換基としては、水酸基、オキシ基、カルボキシ基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基の他に、上述のハロゲノ基、低級アルコキシ基、アルキルスルホニル基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、低級アシル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノスルホニル基を挙げることができる。

【0032】

(15) 置換基を有する低級アルケニル基としては、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基及び脂環式複素環カルボニル基から選ばれる1又は2個が置換することもある炭素数2～6の直鎖状、分枝状又は環状のアルケニル基が挙げられる。ここで低級アルコキシカルボニル基としては、前記(v)と同じものが挙げられる。脂環式複素環カルボニル基としては、前記(iv)と同じものが挙げられる。これら(15)の具体例としては、ビニル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、シクロペンテニル基、カルバモイルビニル基、カルバモイルプロペニル基、メトキシカルボニルビニル基、メトキシカルボニルプロペニル基、エトキシカルボニルビニル基、エトキシカルボニルプロペニル基、カルボキシビニル基、カルボキシプロペニル基、ピロリジンカルボニルビニル基、ピロリジンカルボニルプロペニル基等が挙げられる。

【0033】

(16) 置換基を有することもある低級アルキニル基としては、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基及び脂環式複素環カルボニル基から選ばれる1又は2個が置換することもある炭素数2～6の直鎖状、分枝状又は環状のアルキニル基が挙げられる。ここで低級アルコキシカルボニル基としては、前記(v)と同じものが挙げられる。脂環式複素環カルボニル基としては、前記(iv)と同じものが挙げられる。これら(16)の具体例としては、エチニル基、2-プロピニル基、カルバモイルエチニル基、カルバモイルプロピニル基、メトキシカルボニルエチニル基、メトキシカルボニルプロピニル基、エトキシカルボニルエチニル基、エトキシカルボニルプロピニル基、カルボキシエチニル基、カルボキシプロピニル基、ピロリジンカルボニルエチニル基、ピロリジン

カルボニルプロピニル基等が挙げられる。

【0034】

(17) 置換基を有することもある低級アルカノイル基としては、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基及び脂環式複素環カルボニル基から選ばれる1又は2個が置換することもある炭素数2～7の直鎖状、分枝状又は環状のアルカノイル基が挙げられる。ここで低級アルコキシカルボニル基としては、前記(v)と同じものが挙げられる。脂環式複素環カルボニル基としては、前記(iv)と同じものが挙げられる。

(17)の具体例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ペンタノイル基、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、カルバモイルアセチル基、カルバモイルプロピオニル基、メトキシカルボニルアセチル基、メトキシカルボニルプロパノイル基、エトキシカルボニルアセチル基、エトキシカルボニルプロパノイル基、カルボキシアセチル基、カルボキシプロパノイル基、ピロリジンカルボニルアセチル基、ピロリジンカルボニルプロパノイル基等が挙げられる。

【0035】

A_{r1}である芳香族複素環基又はフェニル基上の置換基はピラゾール環とパラの位置に置換しているのが好ましい。

【0036】

本発明化合物(I)においては、A_{r1}が1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、A_{r2}は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基である。A_{r1}が置換基を有さない5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、A_{r2}は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基又は置換基として1もしくは2個の置換基を有するカルバモイル基又は1もしくは2個の置換基を有する低級アルキル基を有するフェニル基である。A_{r1}が1もしくは3個の置換基を有することもあるフェニル基である場合、A_{r2}は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である。

【0037】

次に、置換基R₁及びR₂について説明する。

【0038】

低級アシル基は、炭素数1～6の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基を有するアシル基を意味し、具体例としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、第一級及び第二級のブチリル基、ピバロイル基、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロプロピルメチルカルボニル基、シクロブチルメチルカルボニル基、シクロペンチルメチルカルボニル基等を挙げることができる。

【0039】

低級アルコキシカルボニル基は、炭素数1～6の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、具体例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、第一級ないし第三級ブトキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロペンチルメチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0040】

低級アルコキシ基は、炭素数1～6の直鎖状、分枝状又は環状のアルコキシ基を意味し、具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。

【0041】

1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基とは、水酸基、ハロゲノ基、カルボキシル基、スルホ基、炭素数1～3個の直鎖状、分枝状又は環状のアルコキシ基、炭素数1～3個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基を有するアルコキシカルボニル基、1もしくは2個の炭素数1～3個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基で置換され

ることあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することある4ないし7員の脂環式複素環基、1もしくは2個の炭素数1～3個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基で置換されることあるカルバモイル基、及び1もしくは2個の炭素数1～3個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基で置換されることあるウレイド基、1ないし3個の置換基を有することあるフェニル基、1ないし3個の置換基を有することある5もしくは6員の芳香族複素環基、炭素数3～6の環状アルキル基の群から選ばれる1個の基又は同種もしくは異種の2個の基で置換されることある炭素数1～6の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基を意味する。ここで環状アルキル基の炭素数は3～6である。

【0042】

具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、第一級ないし第三級のブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ビスクロ[2, 2, 1]ペンチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキプロピル基、2-ヒドロキプロピル基、1-ヒドロキシメチルシクロペンチル基、1-ヒドロキシメチルシクロヘキシル基、2-フルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-フルオロシクロプロピル基、3-フルオロシクロペンチル基、4-フルオロシクロヘキシル基、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル基、2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、トリフルオロメチル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、スルホメチル基、2-スルホエチル基、1-スルホエチル基、3-スルホプロピル基、2-スルホプロピル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、3-メトキシシクロプロピル基、3-メトキシシクロペンチル基、4-メトキシシクロヘキシル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-プロポキシカルボニルエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、1-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、メチルアミノメチル基、2-(メチルアミノ)エチル基、1-(メチルアミノ)エチル基、3-(メチルアミノ)プロピル基、2-(メチルアミノ)プロピル基、ジメチルアミノメチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、1-(ジメチルアミノ)エチル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基、2-(ジメチルアミノ)プロピル基、2-(メチルエチルアミノ)エチル基、1-(メチルエチルアミノ)エチル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、1-メチルピロリジニル基、1-エチルピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N-メチルピペラジノ基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、メチルエチルカルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルエチル基、エチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルエチル基、メチルエチルカルバモイルエチル基、カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルシクロプロピル基、ウレイドメチル基、N3-メチルウレイドメチル基、N3-エチルウレイドメチル基、N3, N3-ジメチルウレイドメチル基、N3-メチル-N3-エチルウレイドメチル基、2-(ウレイド)エチル基、2-(N3-メチルウレイド)エチル基、2-(N3-エチルウレイド)エチル基、2-(N3, N3-ジメチルウレイド)エチル基、2-(N3-メチル-N3-エチルウレイド)エチル基、3-(ウレイド)プロピル基、2-(ウレイド)シクロプロピル基、N1-メチルウレイドメチル基、N1-エチルウレイドメチル基、N1, N1-ジメチルウレイドメチル基、N1-メチル-N1-エチルウレイドメチル基、2-(ウレイド)エチル基、2-(N1-メチルウレイド)エチル基、2-(N1-エチルウレイド)エチル基、2-(N1, N1-ジメチルウレイド)エチル基、2-(N1-メチル-N1-エチルウレイド)エチル基、N1, N3-ジメチルウレイドメチル基、N1-メチル-N3-エチルウレイドメチル基、2-(N3-メチル-N1-エチル)ウレイドエチル基、2-(N1, N3-ジエチルウレイド)エチル基、1-カルバモイル-2-

ヒドロキシエチル基、1, 2-ジカルバモイルエチル基、1-カルバモイル-2-シクロペンチル基、1-カルバモイル-1-シクロペンチル基、1-カルバモイル-1-シクロヘキシル基、1-カルバモイル-1-メチルエチル基、1-カルバモイル-2, 2-ジメチルプロピル基、1-アミノメチル-シクロペンチル基、1-メチルアミノメチル-シクロペンチル基、1-ジメチルアミノメチル-シクロペンチル基、1-アミノメチル-シクロヘキシル基、1-メチルアミノメチル-シクロヘキシル基、1-ジメチルアミノメチル-シクロヘキシル基等を挙げることができる。

【0043】

1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基とは、1もしくは2個の炭素数1~6個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基で置換されることもあるカルバモイル基を意味し、具体例としては、非置換のカルバモイル基の他に、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、第一級ないし第三級のブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、シクロブチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、シクロプロピルメチルカルバモイル基、シクロペンチルメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、メチルイソプロピルカルバモイル基、メチルシクロプロピルカルバモイル基、メチルシクロプロピルメチルカルバモイル基等を挙げることができる。

【0044】

1もしくは2個の置換基を有することもあるオキサモイル基とは、1もしくは2個の炭素数1~6個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基で置換されることもあるオキサモイル基を意味し、具体例としては、非置換のオキサモイル基の他に、メチルオキサモイル基、エチルオキサモイル基、プロピルオキサモイル基、イソプロピルオキサモイル基、第一級ないし第三級のブチルオキサモイル基、ペンチルオキサモイル基、ヘキシルオキサモイル基、シクロプロピルオキサモイル基、シクロブチルオキサモイル基、シクロペンチルオキサモイル基、シクロヘキシルオキサモイル基、シクロプロピルメチルオキサモイル基、シクロペンチルメチルオキサモイル基、ジメチルオキサモイル基、メチルエチルオキサモイル基、ジエチルオキサモイル基、メチルプロピルオキサモイル基、メチルイソプロピルオキサモイル基、メチルシクロプロピルオキサモイル基、メチルシクロプロピルメチルオキサモイル基等を挙げることができる。

【0045】

1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基とは、1もしくは2個の炭素数1~6個の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基で置換されることもあるアミノ基を意味し、具体例としては、非置換のアミノ基の他に、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、第一級ないし第三級のブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルシクロプロピルアミノ基、メチルシクロプロピルメチルアミノ基、メチル第三級ブトキシカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

【0046】

1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基の具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基等を挙げることができる。

これらの基は置換されていてもよく、その置換基としては、水酸基、オキシ基、カルボキシ基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基の他に、上述のハロゲン基、低級アルコキシ基

、アルキルスルホニル基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、低級アシル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノスルホニル基を挙げることができる。

【0047】

1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基としては、前記A_{r1}及びA_{r2}で示した基が挙げられる。また1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基としては、前記A_{r1}及びA_{r2}で示した基が挙げられる。

【0048】

以下に、本発明の化合物(I)について、更に詳細に説明する。

【0049】

一般式(I)のA_{r1}及びA_{r2}で示される、1ないし3個の置換基を有することもある芳香族複素環基としては、C₁₋₆アルキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、ハロゲンC₁₋₆アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇アルカノイルアミノC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄アリールカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、脂環式複素環カルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、カルバモイルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルカルバモイルアミノC₁₋₆アルキル基、脂環式複素環カルバモイルアミノC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノC₁₋₆アルキル基、カルバモイルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルカルバモイルC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基、カルボキシC₁₋₆アルキル基、脂環式複素環カルボニルC₁₋₆アルキル基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、カルバモイルC₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルコキシ基、カルボキシC₁₋₆アルコキシ基、脂環式複素環カルボニルC₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₄アラルキルオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、C₂₋₇アルカノイルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルウレイド基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、C₁₋₆アルキルアミノスルホニル基、脂環式複素環基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基及びC₂₋₇アルカノイル基から選ばれる1ないし3個が置換することもあるピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリル、1H-ピロリル基、1H-イミダゾリル基又は1H-ピラゾリル基が好ましい。

【0050】

より好ましい当該芳香族複素環基の例としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、4-メチル-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-ヒドロキシ-3-ピリジル基、6-シアノ-3-ピリジル基、6-カルバモイル-3-ピリジル基、4-カルバモイル-2-ピリジル基、5-カルバモイル-2-ピリジル基、4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル基、5-ヒドロキシ-2-ピリジル基、5-シアノ-2-ピリジル基、5-カルボキシル-2-ピリジル基、5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル基、5-アミノメチル-2-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-アミノ-2-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、4-メトキシ-2-ピリジル基、5-ホルミル-2-ピリジル基、5-アセチル-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、5-(1-ヒドロキシエチル)-2-ピリジル基、5-(2-メトキシカルボニルビニル)-2-ピリジル基、5-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-ピリジル基、5-(2-カルバモイルエチル)-2-ピリジル基、5-(メチルアミノ)メチル-2-ピリジル基、5-(メタンスルホニルアミノ)メチル-2-ピリジル基、5-(アセチルアミノ)メチル-2-ピリジル基、5-(メトキシカルボニ

ルアミノ)メチル-2-ピリジル基、5-(フェノキシカルボニルアミノ)メチル-2-ピリジル基、5-(シクロペンタンカルボニルアミノ)メチル-2-ピリジル基、5-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ウレイド]メチル-2-ピリジル基、5-(モルホリノカルボニルアミノ)メチル-2-ピリジル基、5-(カルバモイルメチルオキシ)-2-ピリジル基、3-ピリダジニル基、6-メトキシ-3-ピリダジニル基、6-メチル-3-ピリダジニル基、2-ピラジニル基、5-メトキシ-2-ピラジニル基、5-メチル-2-ピラジニル基、5-アミノ-2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-メトキシ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、1H-ピロール-2-イル基、1-メチル-1H-ピロール-2-イル基、1H-ピロール-3-イル基、1-メチル-1H-ピロール-3-イル基、1H-ピロール-1-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル基、1H-ピラゾール-3-イル基等が挙げられる。

【0051】

一般式(I)の A_{r1} 及び A_{r2} で示される、1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基としては、 C_{1-6} アルキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリールカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、脂環式複素環カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリールオキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、カルバモイルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ C_{1-6} アルキル基、脂環式複素環カルバモイルアミノ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、脂環式複素環カルボニル C_{1-6} アルキル基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルバモイル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルコキシ基、脂環式複素環カルボニル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アラキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルウレイド基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、脂環式複素環基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基及び C_{2-7} アルカノイル基から選ばれる1ないし3個が置換することもあるフェニル基が好ましい。より好ましい当該フェニル基の例としては、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-N, N-ジメチルアミノフェニル基、3-N, N-ジメチルアミノフェニル基、4-シアノフェニル基、4-カルバモイルフェニル基が挙げられる。

【0052】

一般式(I)の R_1 で示される基としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、カルバモイル- C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、ハロゲン- C_{3-6} シクロアルキル基、カルボキシ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{3-6} シクロアルキル基、N- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{3-6} シクロアルキル基、N, N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ- C_{3-6} シクロアルキル基、N, N-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ- C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル基、プロパルギル- C_{3-6} シクロアルキル基、カルバモイル- C_{3-6} シクロアルキル基、 ϵ -アミノカプロラクタム基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、アゼチジニル基、N- C_{1-6} アルキルアゼチジニル基、ピロリジニル基、N- C_{1-6} アルキルピロリジニル基、ピロリジニル- C_{1-6} アルキル基、N- C_{1-6} アルキル-ピロリジニル- C_{1-6} アルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラン- C_{1-6} アルキル基、フェニル基、 C_{1-6} アルコキシフェニル基、ハロゲンフェニル基、シアノフェニル

基、フェニルC₁₋₆アルキル基、ピリジル基、ピリジル-C₁₋₆アルキル基等が挙げられる。

【0053】

より好ましいR₁の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、t-ブチル基、(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル)エチル基、アミノシクロプロピル基、N, N-ジメチルアミノシクロプロピル基、N-メチルアゼチニル基、ピロリジニル基、N-メチルピロリジニル基、N, N-ジメチルアミノ-t-ブチル基、1-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-シクロペンチル基、1-メチル-1-(N-メチルピロリジニル)基、ピロリジニルエチル基、メトキシ-t-ブチル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、1-ヒドロキシメチル-1-シクロペンチル基、1-ヒドロキシメチル-1-シクロヘキシル基、テトラヒドロフリルメチル基、フルオロシクロプロピル基、1-カルバモイル-1-メチルエチル基、1-カルバモイル-1-シクロペンチル基、2-カルバモイル-1-シクロペンチル基、2-カルバモイル-1-シクロヘキシル基、1-カルバモイル-2, 2-ジメチルプロピル基、ε-カプロラクタム-2-イル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基、ビスシクロヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、ネオペンチル基、1-プロパルギル-1-シクロヘキシル基、フェニル基、ピリジル基、メトキシピリジル基、フルオロピリジル基、メトキシフェニル基、フルオロフェニル基、ベンジル基、1-シアノベンジル基、1, 1-ジメチルベンジル基、ピリジルメチル基、メトキシ基、シアノメチル基、ピペリジノ基、(2-フルオロ-1, 1-シメチル)エチル基、(2-フルオロ-1-フルオロメチル-1-メチル)エチル基等が挙げられる。

【0054】

R₂で示される基としては、水素原子、C₁₋₆アルキル基、カルボキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル基、カルバモイルC₁₋₆アルキル基等が挙げられる。より好ましいR₂の例としては、水素原子、カルバモイルメチル基、カルボキシメチル基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基等が挙げられる。

【0055】

本発明の化合物(I)の塩としては、本発明の化合物のすべてが塩を形成するとは限らないが、カルボキシ基、アミノ基等を有する場合、及び/又はA_{r1}又はA_{r2}がピリジン環等の場合には、塩を形成することができ、更にその塩は溶媒和物を形成する場合もある。ここでいう塩とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸の他に、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸の塩を挙げることができ、またナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のイオンとの塩も挙げられる。

【0056】

本発明の化合物(I)の溶媒和物、又はその塩の溶媒和物における溶媒和物とは、結晶の晶出等に用いた溶媒が付加した溶媒和物の他に、空気中の水分を吸収して形成されるものも含む。溶媒の例としては、メタノール、エタノール等の低級アルコールを始め、アセトン、アセトニトリル等の有機溶媒、水等を例として挙げることができる。

【0057】

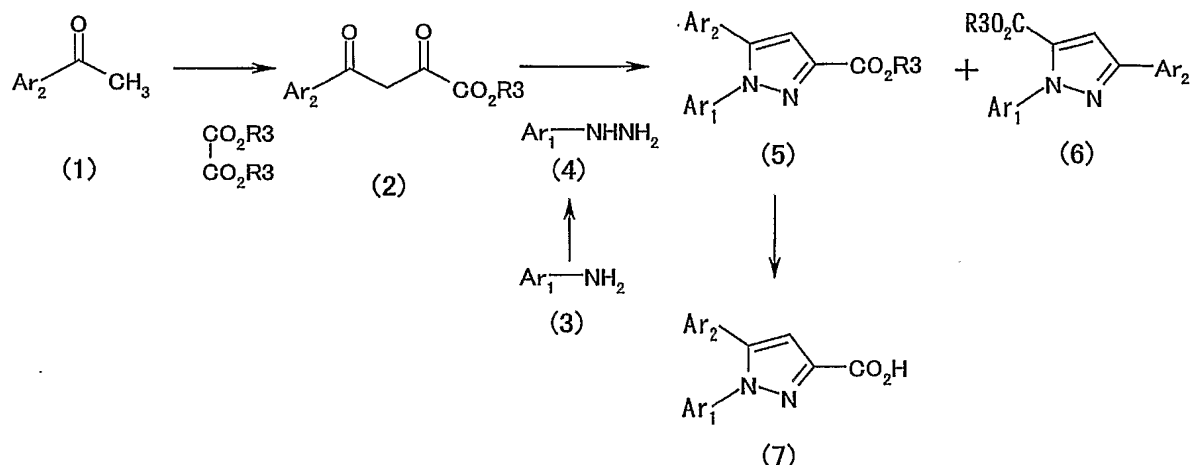
以下に、本発明の化合物(I)の代表的な製造方法について述べる。

【0058】

本発明の化合物(I)の製造においては、例えば下記の方法で製造されるピラゾールカルボン酸(7)を中間体として用いる。

【0059】

【化 3】



【0060】

(上記式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記と同じものを示し、 R_3 はメチル基あるいはエチル基を示す。)

【0061】

化合物(1)とシュウ酸ジアルキルエステルをN, N-ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒に溶解又は懸濁し、アルゴン気流下に $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ で水素化ナトリウムを添加して攪拌することにより、化合物(2)を得ることができる。

【0062】

また、化合物(2)は、化合物(1)とシュウ酸ジアルキルエステルをナトリウムアルコキシド(メトキシド、あるいはエトキシド)存在下にアルコール(メタノール、あるいはエタノール)溶液中で処理することによっても製造できる。反応温度は、 $-10 \sim 10^\circ\text{C}$ が好ましい。

【0063】

更に、化合物(2)は、化合物(1)のテトラヒドロフラン等不活性溶媒に溶解し -78°C に冷却下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基で処理し、シュウ酸ジアルキルエステルを添加し攪拌することによっても製造できる。反応温度は、 $-78 \sim 20^\circ\text{C}$ が好ましい。

【0064】

なお、化合物(1)は、市販のものを用いるか、あるいは参考例に記載の方法又はその方法に準じた方法で製造して用いればよい。

【0065】

次いで、化合物(2)をアルコール(メタノール、あるいはエタノール)に溶解し、室温でヒドラジン誘導体(4)又はその塩を添加した後、適当量の酢酸を加えて加熱還流することにより化合物(5)を製造できる。その際、位置異性体(6)が副生するが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、容易に化合物(5)を分離精製することが可能である。

【0066】

上記のピラゾール環形成反応においては、酢酸を添加する代わりに、適当量のトリエチルアミンあるいは濃塩酸を加えて加熱還流してもよく、場合によっては、酢酸、トリエチルアミンや濃塩酸を加えなくても、化合物(5)を得ることができる。

【0067】

また、上記のピラゾール環形成反応においては、中間体4, 5-ジヒドロ-5-ヒドロキシー-1H-ピラゾール誘導体が化合物(5)とともに得られることもある。その場合には、得られた混合物を塩化メチレンやN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、塩化メタンスルホン、トリエチルアミン及び4-ジメチルアミノピリジンを加えて攪拌

することにより化合物 (5) を収率よく製造することもできる。

【0068】

化合物 (5) を常法により加水分解することによりピラゾールカルボン酸 (7) を製造することができる。

【0069】

上記の加水分解反応は、塩基又はルイス酸の存在下で行うことができる。塩基としては、アルカリ金属 (例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等) の水酸化物が挙げられる。その場合の反応温度は、室温～100℃が好ましい。また、ルイス酸としては、例えば三臭化ホウ素が挙げられる。その場合の反応温度は、-20～100℃が好ましく、-5～50℃がより好ましい。

【0070】

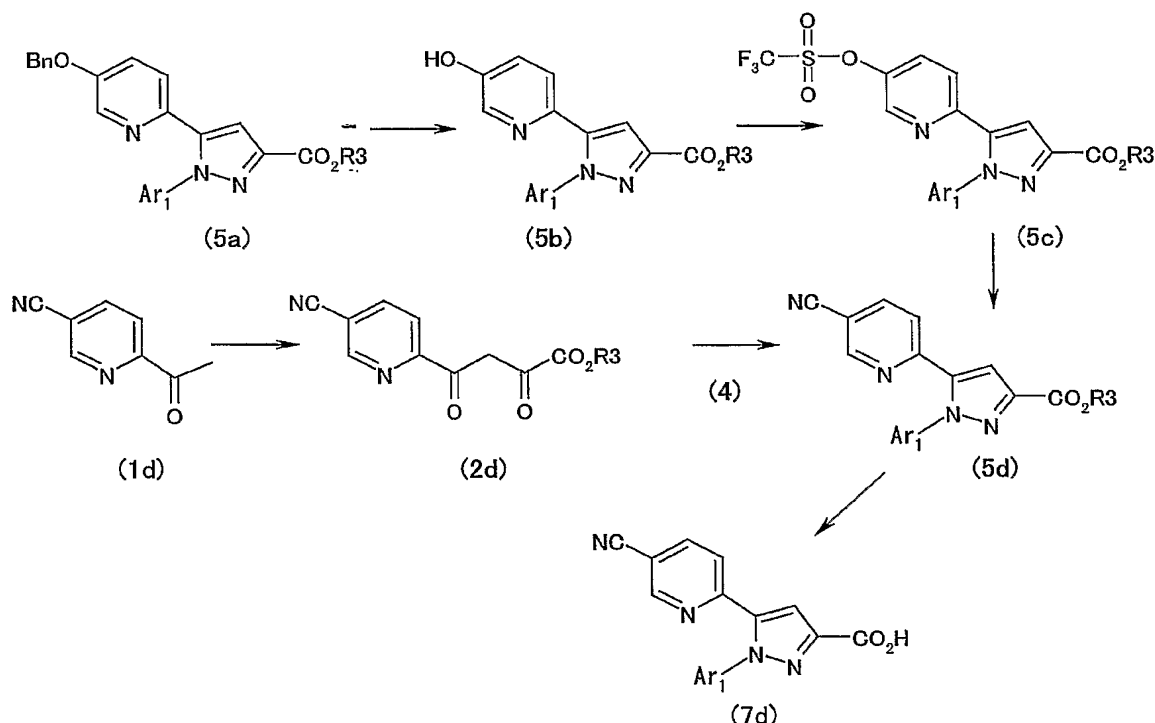
上記の方法により得た化合物 (5) は、例えば Ar_1 上の置換基を有機化学の通常の知識に基づいて修飾することにより、別の化合物 (5) に導くことができる。具体例としては、 Ar_1 上の置換基がクロロ基やブロモ基等のハロゲノ基である化合物 (5) をメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシドを加えて加熱還流することにより、 Ar_1 上の置換基がメトキシ基である化合物 (5) に導くことができる。また、 Ar_1 上の置換基がクロロ基やブロモ基等のハロゲノ基である化合物 (5) をメタノールとトルエンの混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシドと臭化銅 (I) 等の触媒を加えて加熱還流することにより、 Ar_1 上の置換基がメトキシ基である化合物 (5) を製造することができる。

【0071】

有機化学の通常の知識に基づいて、上記方法により製造した本発明の化合物 (I) の製造中間体 (5) を更に修飾することにより、本発明中の別の化合物 (5) に導くことができる。たとえば、ベンジルオキシ誘導体 (5a) から、ヒドロキシ誘導体 (5b)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体 (5c)、シアノ誘導体 (5d) 等を製造することができる。

【0072】

【化4】



【0073】

(式中、 Ar_1 は、前記と同じものを示し、Bnは、ベンジル基を示し、R₃はメチル基

あるいはエチル基を示す。)

【0074】

具体的には、ベンジルオキシ誘導体 (5a) をエタノール等溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素を触媒として用い接触還元することでヒドロキシ誘導体 (5b) を製造できる。

【0075】

ヒドロキシ誘導体 (5b) を塩化メチレン等溶媒に溶解し、ピリジン等の塩基の存在下に、 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ で無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることでトリフルオロメタンスルホンルオキシ誘導体 (5c) を製造できる。

【0076】

シアノ誘導体 (5d) は、トリフルオロメタンスルホンルオキシ誘導体 (5c) をジクロロエタン等の溶媒に溶解し、シアニ化トリ-*n*-ブチルスズとテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加えて攪拌することにより製造できる。反応温度は、 $10 \sim 100^\circ\text{C}$ が好ましい。この反応の条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

【0077】

また、シアノ誘導体 (5d) は、下記の方法によっても製造することができる。すなわち、アセチルピリジン誘導体 (1d) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し -78°C に冷却下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドで処理した後、シュウ酸ジアルキルエステルを添加して攪拌することによって化合物 (2d) を製造し、得られた化合物 (2d) を 1N 塩酸-エタノール溶液に溶解し、室温でヒドラジン誘導体 (4) を添加し加熱還流することによって、シアノ誘導体 (5d) を製造することができる。

【0078】

なお、アセチルピリジン誘導体 (1d) は、参考例に記載の方法又はその方法に準じた方法で製造して用いればよい。

【0079】

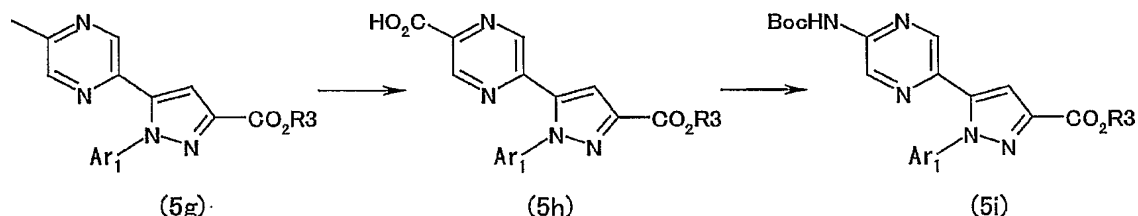
ピラゾールカルボン酸 (7d) は、シアノ誘導体 (5d) をテトラヒドロフランと水に溶解し当量の水酸化リチウム-水和物を添加し攪拌することで製造できる。反応温度は、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

【0080】

また、下記のメチルピラジン誘導体 (5g) から、カルボン酸誘導体 (5h) やアミノ誘導体 (5i) 等を製造することができる。

【0081】

【化5】



【0082】

(式中、*Ar*₁ 及び *R*₂ は、前記と同じものを示し、Boc は、tert-ブトキシカルボニル基を示す。)

【0083】

具体的には、メチルピラジン誘導体 (5g) をピリジン等の溶媒に溶解し、室温で二酸化セレンを添加後、加熱還流することでカルボン酸誘導体 (5h) を製造できる。

【0084】

アミノ誘導体 (5i) は、カルボン酸誘導体 (5h) を 1,4-ジオキサン等の溶媒に溶解し、室温で tert-ブタノール、トリエチルアミン、及びジフェニルホスホリルア

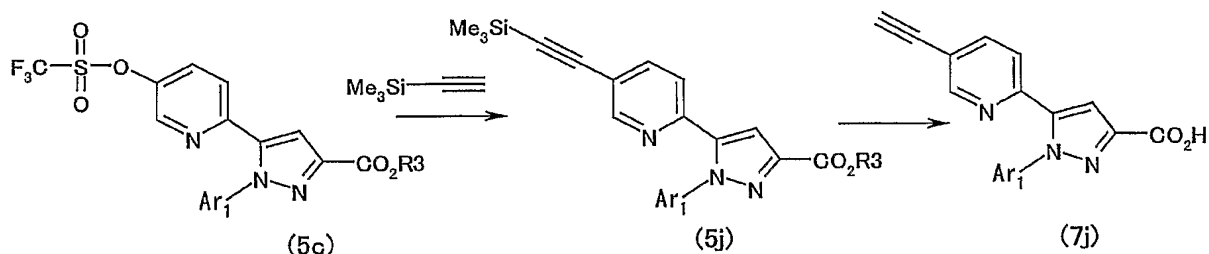
ジドを添加後、加熱還流することで製造できる。この反応の条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

【0085】

更に、下記のトリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体 (5c) から、エチニル誘導体 (5j) 等を製造することができる。

【0086】

【化6】



【0087】

(式中、Ar₁ 及び R₃ は、前記と同じものを示す。)

【0088】

具体的には、エチニル誘導体 (5j) は、トリフルオロメタンスルホニルオキシ体 (5c) を N, N-ジメチルホルムアミドとトリエチルアミンに溶解し、トリメチルシリルアセチレンとビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドを添加し攪拌することで製造できる。反応温度は、10~100℃が好ましい。この反応の条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

【0089】

ピラゾールカルボン酸誘導体 (7j) は、エチニル誘導体 (5j) をエタノールとテトラヒドロフランに溶解し水酸化ナトリウムを用いて加水分解することで製造できる。反応温度は、0~100℃が好ましい。

【0090】

上記のピラゾール環形成反応において用いるヒドラジン誘導体 (4) 又はその塩は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載のようにハロゲン化 Ar₁ にヒドラジンを反応させる方法又はその方法に準じた方法で製造したものを用いてもよい。具体的には、アミン (3) を濃塩酸に溶解し、氷冷下に亜硝酸ナトリウムを加えてジアゾ体に変換した後、塩化スズ (II) にて処理することによりヒドラジン誘導体 (4) 又はその塩を製造できる。その場合の反応温度は、-10~20℃が好ましい。

【0091】

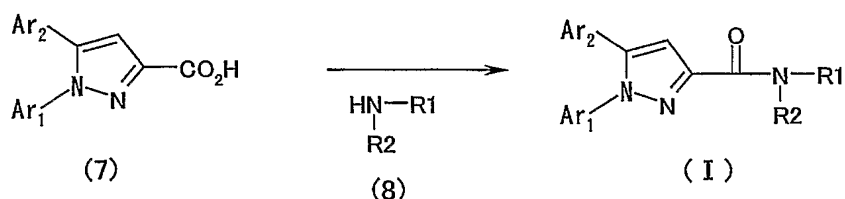
なお、アミン (3) は、市販の化合物を用いるか、あるいは参考例に記載の方法又はその方法に準じた方法で製造して用いればよい。

【0092】

上記の製造法により得たピラゾールカルボン酸誘導体 (7) をアミン (8) と縮合することにより本発明の化合物 (I) を製造することができる。

【0093】

【化7】



【0094】

(式中、R₁、R₂、Ar₁、及びAr₂は前記と同じものを示す。)

【0095】

上記の縮合反応は、ペプチド合成法として一般的に用いられる方法を準用すればよい。一般的に用いられているペプチド合成法としては、例えば、アジド法、酸クロリド法、酸無水物法、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）法、活性エステル法、カルボジイミダゾール法、DCC/HOBT（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）法、水溶性カルボジイミドを使用する方法、ジエチルシアノホスフェートを使用する方法等を挙げることができ、それらの方法は、M. Bodanszky, Y. S. Klausner 及び M. A. Ondetti 著 “Peptide Synthesis” (A Wiley-Interscience publication, New York, 1976年)、G. R. Pettit 著 “Synthetic Peptides” (Elsevier Scientific Publication Company, New York, 1976年)、日本化学会編 “第4版実験化学講座22巻、有機合成IV” (丸善株式会社、1992年) 等に記載されている。これらの縮合反応に用いる溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒、あるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、-20～50℃が好ましく、-10～30℃がより好ましい。アミン(8)は、市販のものをを用いてもよく、また文献に記載の方法もしくは参考例に記載の方法、あるいはそれらの方法に準じて製造したものをを用いればよい。

【0096】

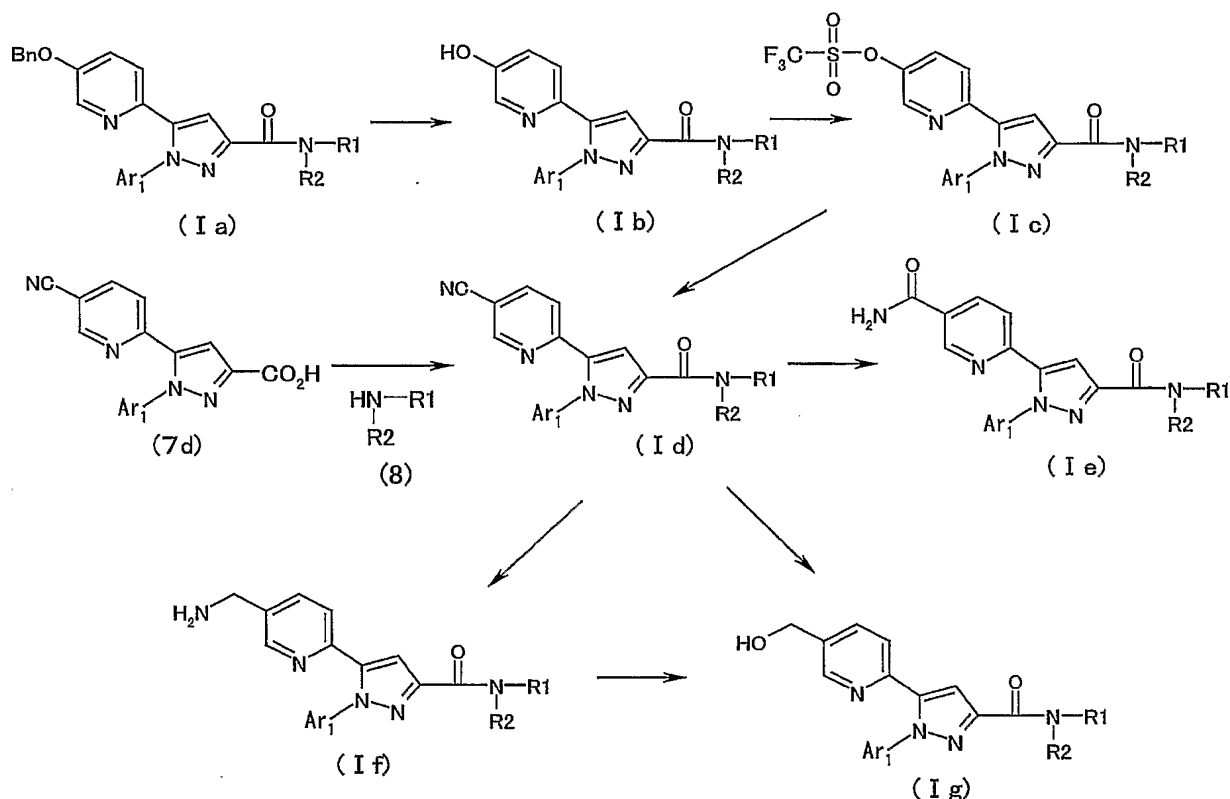
なお、上記の縮合反応において、アミン(8)が水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基を有する場合には、予めそれらの官能基を適当な保護基を用いて保護することが必要となることもある。水酸基の保護基としては、tert-ブチル基、ベンジル基等が挙げられ、アミノ基の保護基としては、トリフルオロアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基等が挙げられる。官能基がカルボキシル基の場合には、メチルエステルやtert-ブチルエステル等に誘導した後に縮合反応に用いればよい。これらの保護基はそれぞれの保護基に適った条件で切断することが可能である。

【0097】

有機化学の通常の知識に基づいて、上記方法により製造した本発明中の化合物(I)を更に修飾を加えることにより、本発明中の別の化合物(I)に導くことができる。たとえば、化合物(Ia)から、ヒドロキシ誘導体(Ib)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体(Ic)、シアノ誘導体(Id)、カルバモイル誘導体(Ie)、アミノメチル誘導体(I f)、ヒドロキシメチル誘導体(I g)を製造することができる。

【0098】

【化 8】



【0099】

(式中、Ar₁、R₁、及びR₂は、前記と同じものを示し、Bnは、ベンジル基を示し、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を示す。)

【0100】

具体的には、ベンジルオキシ誘導体 (I a) をエタノール等の溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素を触媒として用い接触還元することでヒドロキシ誘導体 (I b) を製造できる。

【0101】

ヒドロキシ誘導体 (I b) を塩化メチレン等溶媒に溶解し、ピリジン等の塩基の存在下に、-50~50℃で無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることで化合物 (I c) を製造できる。

【0102】

シアノ誘導体 (I d) は、化合物 (I c) をジクロロエタン等の溶媒に溶解し、シアニ化トリn-ブチルスズとテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)と反応させることで製造できる。反応温度は、10~100℃が好ましい。この反応の条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

【0103】

また、シアノ誘導体 (I d) は、シアノカルボン酸誘導体 (7d) とアミン (8) をペプチド合成法として一般的に用いられる方法を準用して縮合することでも製造できる。

【0104】

カルバモイル誘導体 (I e) は、シアノ誘導体 (I d) をメタノールとテトラヒドロフラン等の適当な溶媒に溶解し、水酸化ナトリウムを用いて加水分解することで製造できる。反応温度は、0~100℃が好ましい。

【0105】

また、カルバモイル誘導体 (I e) は、シアノ誘導体 (I d) をカルボン酸誘導体へ導いた後、アンモニア水や塩化アンモニウム等と適当な縮合剤を用いて反応させることによ

っても製造できる。

【0106】

シアノ誘導体 (I d) を 2.0 M アンモニア-エタノール溶液に溶解し、ニッケル-シリカゲル/アルミナを触媒として用い接触還元 (8 気圧) することでアミノメチル誘導体 (I f) を製造できる。

【0107】

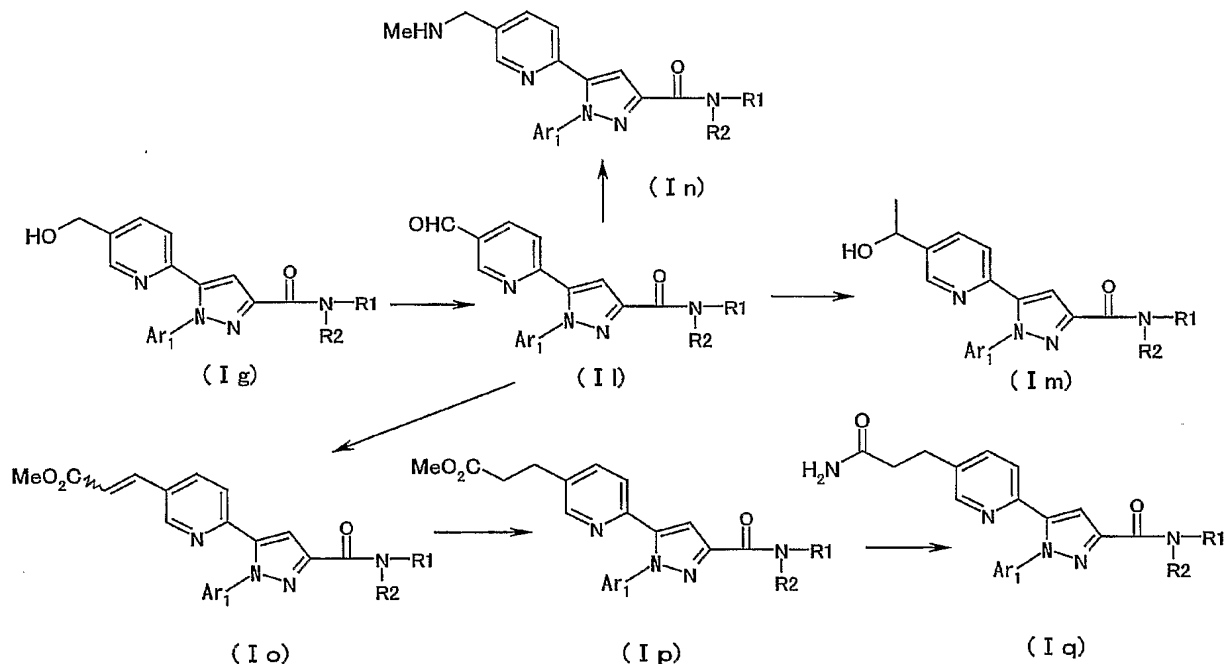
ヒドロキシメチル誘導体 (I g) は、シアノ誘導体 (I d) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウムを添加し攪拌後、酸性条件で後処理することでアルデヒド誘導体へ導き、更に水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより製造することができる。反応温度は、 $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

【0108】

また、有機化学の通常知識に基づいて、上記方法により製造した本発明中の化合物 (I) を更に修飾を加えることにより、本発明中の別の化合物 (I) に導くことができる。たとえば、化合物 (I g) から、アルデヒド、1-ヒドロキシ-1-エチル、メチルアミノメチル、アクリル酸エステル、プロピオン酸エステル、プロピオン酸アミドの各種誘導体 (I l ~ q) を製造することができる。

【0109】

【化9】



【0110】

(式中、Ar₁、R₁、及びR₂は、前記と同じものを示す。)

【0111】

具体的には、ヒドロキシメチル誘導体 (I g) を塩化メチレン等溶媒に溶解し、Desse-Martin試薬 (1, 1, 1-トリス (アセトキシ) -1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソル-3 (1H) -オン) を添加し攪拌することでアルデヒド誘導体 (I l) を製造できる。反応温度は、 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。この反応の条件や試薬等は、有機化学の通常知識に基づいて適宜選択すればよい。

【0112】

1-ヒドロキシ-1-エチル誘導体 (I m) は、アルデヒド誘導体 (I l) をテトラヒドロフラン等不活性溶媒に溶解し、 -78°C 冷却下、臭化メチルマグネシウムで処理することで製造できる。

【0113】

メチルアミノメチル誘導体 (I n) は、アルデヒド誘導体 (I l) と酢酸とメチルアミンをメタノール等溶媒に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加し攪拌することで製造できる。反応温度は、0～50℃が好ましい。

【0114】

アクリル酸エステル誘導体 (I o) は、ホスホノ酢酸トリメチルをテトラヒドロフラン等不活性溶媒に溶解し水素化ナトリウムを添加し調整した反応液に、アルデヒド誘導体 (I l) を添加し攪拌することで製造できる。反応温度は、0～50℃が好ましい。

【0115】

アクリル酸エステル誘導体 (I o) をメタノール等溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素を触媒として接触還元することでプロピオン酸エステル誘導体 (I p) を製造できる。

【0116】

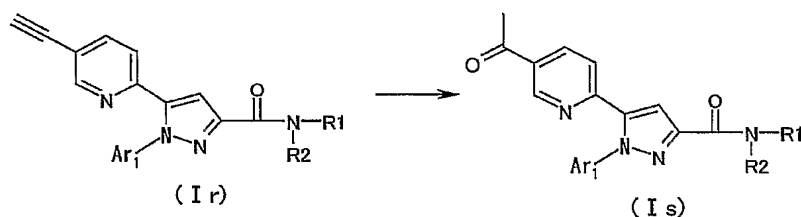
プロピオン酸エステル誘導体 (I p) をテトラヒドロウランと水に溶解し、当量の水酸化リチウム一水和物を添加し攪拌することでプロピオン酸誘導体に導いた後、得られたプロピオン酸誘導体をN, N-ジメチルホルムアミド等溶媒に溶解し、塩化アンモニウムやアンモニア水等と適当な縮合剤を用いて攪拌することでプロピオン酸アミド誘導体 (I q) を製造できる。

【0117】

更に、有機化学の通常知識に基づいて、上記方法により製造した本発明中の化合物 (I) を更に修飾を加えることにより、本発明中の別の化合物 (I) に導くことができる。たとえば、化合物 (I r) から、アセチル誘導体 (I s) を製造することができる。

【0118】

【化10】



【0119】

(式中、Ar₁、R₁、R₂、及びR₃は、前記と同じものを示す。)

【0120】

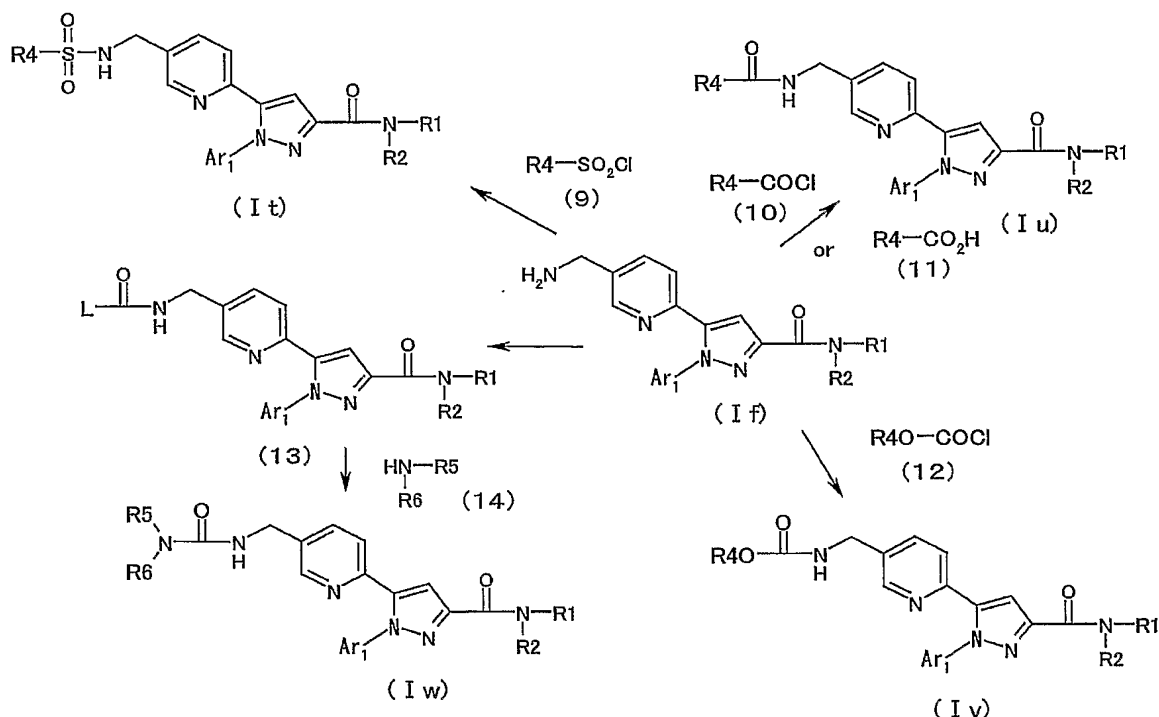
具体的には、アセチレン誘導体 (I r) をアセトンと水 (3:1 v/v) に溶解し、室温で硫酸第二水銀と硫酸を添加し加熱還流することでアセチル誘導体 (I s) を製造することができる。

【0121】

更に、有機化学の通常知識に基づいて、上記方法により製造した本発明中の化合物 (I) を更に修飾を加えることにより、本発明中の別の化合物 (I) に導くことができる。たとえば、化合物 (I f) から、スルホンアミド、アミド、ウレタン、ウレアの各種誘導体 (I t～w) を製造することができる。

【0122】

【化 11】



【0123】

(式中、 Ar_1 、 R_1 、及び R_2 は、前記と同じものを示し、 R_4 は、低級アルキル基、アリール基を示し、 R_5 と R_6 は、それぞれ独立に水素、低級アルキル基、脂環式複素環基を、あるいは、 R_5 と R_6 及びNが一緒になって形成する4～7員脂環式複素環基を示し、 L は、脱離基を示す。)

【0124】

具体的には、アミノメチル誘導体 (If) を塩化メチレン等溶媒に溶解し、トリエチルアミン等有機塩基の存在下に塩化スルホニル誘導体 (9) を添加し攪拌することによりスルホンアミド誘導体 (It) を製造することができる。反応温度は、 $-10 \sim 50^\circ C$ が好ましい。

【0125】

アミド体 (Iu) は、アミノメチル誘導体 (If) と酸クロリド (10)、あるいはカルボン酸 (11) とを一般的に用いられるペプチド合成法を準用して縮合することで製造できる。アミノメチル誘導体 (If) を塩化メチレン等溶媒に溶解し、トリエチルアミン等有機塩基の存在下に酸クロリド (10) を添加し攪拌することでアミド誘導体 (Iu) を製造できる。反応温度は、 $-10 \sim 50^\circ C$ が好ましい。

【0126】

また、ウレタン誘導体 (Iv) は、アミノメチル誘導体 (If) を塩化メチレン等溶媒に溶解し、トリエチルアミン等有機塩基の存在下にクロロギ酸エステル (12) で処理することで製造できる。反応温度は、 $-10 \sim 50^\circ C$ が好ましい。

【0127】

更に、ウレア誘導体 (Iw) は、アミノメチル誘導体 (If) を塩化メチレン等溶媒に溶解し、トリエチルアミン等有機塩基の存在下にクロロギ酸4-ニトロフェニルを添加し攪拌することにより、脱離基Lが4-ニトロフェニルオキシ基である化合物 (13) に導き、アミン (14) と反応させることで製造できる。反応温度は、 $-10 \sim 50^\circ C$ が好ましい。

【0128】

また、ウレア誘導体 (Iw) は、塩化メチレン等溶媒中でアミノメチル誘導体 (If)

をイソシアン酸アルキルで処理することによっても製造可能である。

上記製造方法中に用いる塩化スルホニル誘導体 (9)、酸クロリド (10)、カルボン酸 (11)、クロロギ酸エステル (12) 及びアミン (14) は、市販品のものを用いるか、あるいは参考例に記載の方法又はその方法に準じた方法で製造したものを用いればよい。

【0129】

本発明の化合物 (I)、それらの塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、強力な抗血小板作用を有し、高シェアストレス誘発の血栓症モデルでも有効性を示した。従って、本発明の化合物 (I)、それらの塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、ヒトを含む哺乳類において、心筋梗塞、狭心症 (慢性安定狭心症、不安定狭心症等)、虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞等)、末梢血管障害、人工血管置換後閉塞、冠動脈インターベンション (冠動脈バイパス術 (CAGB)、経皮経管冠動脈形成術 (PTCA)、ステント留置等) 後の血栓性閉塞、糖尿病網膜症・腎症、心人工弁置換時閉塞、など、血栓・塞栓を原因とする虚血性疾患の予防及び/又は治療薬として有用である。あるいは、例えば血管手術及び血液体外循環等に伴う血栓・塞栓の予防及び/又は治療剤として有用である。

【0130】

本発明の化合物 (I)、それらの塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を医薬として使用する場合、投与量は患者の年齢、性別、症状等により異なるが、成人 1 人当たりの 1 日量は、0.1mg~1g が好ましく、0.5mg~500mg がより好ましい。この場合、1 日量を数回に分けて投与することも可能であり、必要な場合には上記の 1 日量を超えて投薬することも可能である。

本発明の化合物 (I)、それらの塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬は、必要に応じた投与法及び剤形により使用可能であり、その製剤は通常用いられている各種製剤の調製法にて、必要に応じて薬学的に許容される担体を配合して、投与法に合致した剤形を選択すればよく、投与法及び剤形は特に限定されるものではない。

経口用製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤等の固形製剤の他に、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤等の液体製剤を挙げることができる。

注射剤としては、化合物 (I)、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を溶解して容器に充填してもよく、またそれを凍結乾燥等によって固形として用時調製の製剤としてもよい。

これらの製剤を調製する場合には、製剤学上許容される添加物、例えば結合剤、崩壊剤、溶解促進剤、滑沢剤、充填剤、賦形剤等を必要に応じて選択して用いることができる。

【実施例】

【0131】

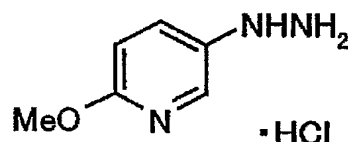
以下に、本発明の具体的な化合物の製造法を示すとともに、それらの化合物が COX-1 及び COX-2 を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示すことを具体的な試験で示す。

【0132】

[参考例 1] 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩

【0133】

【化 12】



【0134】

5-アミノ-2-メトキシピリジン (6.21 g) の濃塩酸 (50 ml) 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム (3.795 g) の水 (20 ml) 溶液を60分で滴下し、同温で30分撹拌した。反応液に塩化スズ (II) 2水和物 (39.5 g) の濃塩酸 (30 ml) 溶液を内温約10℃で30分かけて滴下後、室温にて2時間撹拌した。反応液に氷冷下、水酸化ナトリウム (75 g) の水 (300 ml) 溶液とジエチルエーテルを加えて分液した。また、水層をジエチルエーテルにて2回抽出した。更に、水層を食塩で飽和させた後、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、濾液に1M-塩酸-エタノール溶液 (50 ml) を加えて撹拌し、析出した固体を濾取後、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥して標題化合物 (5.02 g, 57%) を得た。

【0135】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.81 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.55-9.20 (1H, br), 10.13-10.50 (3H, br).

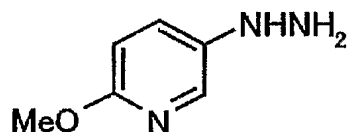
MS (ESI) m/z : 140 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0136】

[参考例2] 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン

【0137】

【化13】



【0138】

5-アミノ-2-メトキシピリジン (6.207 g) の濃塩酸 (50 ml) 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム (3.795 g) の水 (20 ml) 溶液を80分かけて滴下し、同温で30分撹拌した。反応液に塩化スズ (II) 2水和物 (39.5 g) の濃塩酸 (30 ml) 溶液を内温約10℃で60分かけて滴下後、室温にて12.5時間撹拌した。反応液に氷冷下、水酸化ナトリウム (54 g) の水 (200 ml) 溶液とクロロホルムを加え不溶物を濾去した後、分液した。更に、水層をクロロホルムにて2回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (4.23 g, 60%) を個体として得た。

【0139】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50-3.68 (2H, br), 3.88 (3H, s), 4.86-5.03 (1H, br), 6.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

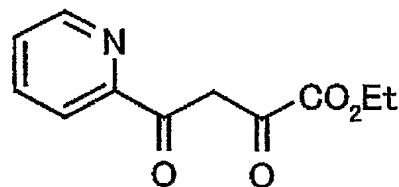
MS (ESI) m/z : 140 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0140】

[参考例3] 4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

【0141】

【化14】



【0142】

アルゴン雰囲気下、0℃で60%水素化ナトリウム(0.991g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)懸濁液に、2-アセチルピリジン(1.39ml)を滴下し5分間攪拌後、室温で30分間攪拌した。反応液に、0℃でシュウ酸ジエチル(3.36ml)を滴下し10分間攪拌後、室温で18時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層を1規定塩酸水溶液(24.8ml)で中和し、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し標題化合物(1.12g, 41%)を固体として得た。

【0143】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.43 (3H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$).

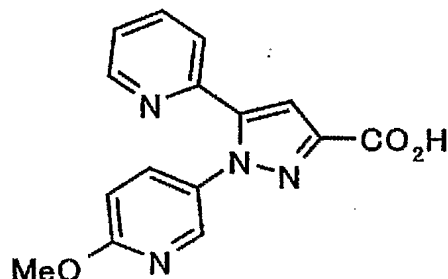
MS (EI) m/z : 221 (M^+).

【0144】

[参考例4] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0145】

【化15】



【0146】

1) 5-ヒドロキシ-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例3の4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(1.10g)及び参考例2の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン(0.692g)のエタノール(22ml)溶液を14時間加熱還流した。空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-アセトン)で精製し5-ヒドロキシ-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(0.575g, 34%)を固体として得た。

【0147】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.40 (3H, m), 3.47-3.64 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.35-4.40 (2H, m), 6.57-6.59 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.55-8.57 (1H, m).

【0148】

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記5-ヒドロキシ-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(0.546g)

のエタノール (11 ml) 溶液に、酢酸 (0.456 ml) を加え4時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.516 g, 100%) を固体として得た。

【0149】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.76-6.78 (1H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.11 (1H, m), 8.52-8.54 (1H, m)

MS (FAB) m/z : 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0150】

3) 標題化合物

上記1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.438 g) のメタノール (8.8 ml) 溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.38 ml) を加え4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に1規定塩酸水溶液 (3.38 ml) を加え中和後、水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (0.344 g, 86%) を固体として得た。

【0151】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.89 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.33-7.37 (2H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.44-8.46 (1H, m), 13.06 (1H, br).

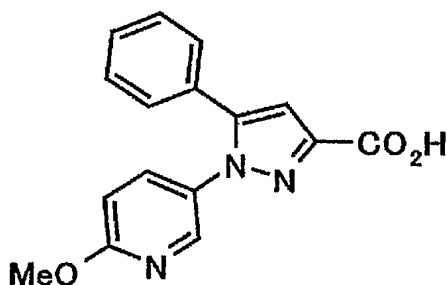
MS (FAB) m/z : 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0152】

[参考例5] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0153】

【化16】



【0154】

1) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

アセトフェノン (9.85 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) 溶液に、0℃で60%水素化ナトリウム (6.56 g) を加え30分間攪拌した。反応液に、シュウ酸ジエチル (23.97 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) 溶液を10分間で滴下し室温で13時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (180 ml) を加え酸性とし、水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-フェニル-2, 4-ジオキソブタン

酸エチルエステル (22.96 g, 定量的) を油状物として得た。これ以上精製することなく次の反応に供した。得られた 4-フェニル-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステルをエタノール (200 ml) に溶解し、参考例 2 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (11.39 g) を加え 4 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (16.37 g, 61%) を油状物として得た。

【0155】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.19-7.26 (2H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 324 ($M+H$)⁺.

【0156】

2) 標題化合物

上記 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (16.37 g) のメタノール (250 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (126 ml) を加え 30 分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とジエチルエーテルを加え分液した。水層に 1 規定塩酸水溶液 (140 ml) を加え酸性とし、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (13.88 g, 92%) を個体として得た。

【0157】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 7.32-7.39 (3H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

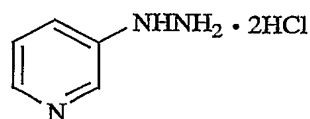
MS (ESI) m/z : 296 ($M+H$)⁺.

【0158】

[参考例 6] 3-ヒドラジノピリジン塩酸塩

【0159】

【化 17】



【0160】

3-アミノピリジン (5.15 g) の濃塩酸 (54 ml) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (4.28 g) の水溶液 (20 ml) を内温 0-5℃ で 30 分かけて滴下し、更に 5 分間攪拌した。この反応液を、塩化スズ (II) 2 水和物 (43.68 g) の濃塩酸 (30 ml) 溶液に内温を 0-10℃ で 1 時間かけて滴下し、更に 0.5 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、この固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥して標題化合物 (16.38 g, 定量的) を得た。

【0161】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.93 (1H, dd, $J=8.8, 5.6$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.51 (1H, d-like, $J=2.7$ Hz).

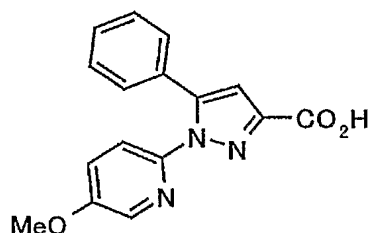
MS (ESI) m/z : 109 (M)⁺.

【0162】

[参考例7] 1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0163】

【化18】



【0164】

1) 5-アミノ-2-クロロピリジン

2-クロロ-5-ニトロピリジン (20 g) のエタノール (160 ml) と水 (40 ml) 混合溶液に濃塩酸 (1 ml) を加え、室温で還元鉄 (70.5 g) を少しずつ加え、90℃で1時間攪拌した。空冷後、反応液をセライト濾過し、母液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製しアミン体 (15.2 g, 94%) を固体として得た。

【0165】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (2H, br s), 6.96 (1H, dd, $J=8.3, 2.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

LC-MS m/z : 129 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0166】

2) 5-アセトキシ-2-クロロピリジン

上記5-アミノ-2-クロロピリジン (18 g) のエタノール (360 ml) 溶液に48%テトラフルオロほう酸水溶液 (40.5 ml) を加え、-5℃に冷却下、亜硝酸tert-ブチル (23.5 ml) を滴下後、20分間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え析出物を濾取し、乾燥することで6-クロロピリジン-3-ジアゾニウムテトラフルオロほう酸塩 (32 g, 定量的) を得た。このジアゾニウム塩 (32 g) の無水酢酸 (160 ml) 溶液を徐々に90℃まで昇温し45分間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し5-アセトキシ-2-クロロピリジン (10 g, 42%) を固体として得た。

【0167】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 7.34 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

LC-MS m/z : 172 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0168】

3) 2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン

上記5-アセトキシ-2-クロロピリジン (10 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、炭酸カリウム (400 mg) を加え室温で20時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン (6.86 g, 91%) を固体として得た。

【0169】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.24 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

9 Hz), 10.22 (1H, br).
LC-MSm/z: 130 (M+H)⁺.

【0170】

4) 2-クロロ-5-メトキシピリジン

上記2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン (1.30 g) とヨウ化メチル (1.25 ml) のN, N-ジメチルホルムアミド (26 ml) 溶液に、室温で28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (2.0 ml) を滴下し1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し2-クロロ-5-メトキシピリジン (1.40 g, 98%) を固体として得た。

【0171】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.85 (3H, s), 7.17-7.25 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=2.9 Hz).

LC-MSm/z: 144 (M+H)⁺.

【0172】

5) 2-ヒドラジノ-5-メトキシピリジン

上記2-クロロ-5-メトキシピリジン (4.0 g) のヒドラジン-水和物 (30 ml) 溶液を100℃で24時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルムと1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し2-ヒドラジノ-5-メトキシピリジン (705 mg, 18%) を油状物質として得た。

LC-MSm/z: 140 (M+H)⁺.

【0173】

6) 1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記2-ヒドラジノ-5-メトキシピリジン (705 mg) と参考例5の1) の2, 4-ジオキソ-4-フェニルブタン酸エチルエステル (1.12 g) のエタノール (25 ml) 溶液を19時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、更に有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (705 mg, 43%) をアモルファスとして得た。

【0174】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.03 (1H, s), 7.22-7.32 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.05 (1H, d, J=3.1 Hz).

LC-MSm/z: 324 (M+H)⁺.

【0175】

7) 標題化合物

上記1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (700 mg) のメタノール (7 ml) 及びテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷下、1規定塩酸水溶液 (3.6 ml) を加えた後、水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (602 mg, 94%) を固体として得た。

【0176】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.89 (3H, s), 7.09 (1H,

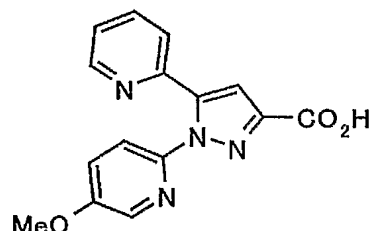
s), 7.23-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=3.1$ Hz).
 LC-MSm/z: 296 ($M+H$)⁺.

【0177】

[参考例8] 1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0178】

【化19】



【0179】

1) 5-ブロモ-2-ヒドラジノピリジン

2, 5-ジブロモピリジン (10.0 g) のピリジン (100 ml) 溶液に、室温でヒドラジン-水和物 (10 ml) を加え、13時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に0.5規定水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し5-ブロモ-2-ヒドラジノピリジン (7.61 g, 96%) を固体として得た。

【0180】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 6.67 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

EI-MSm/z: 188 (M^+).

【0181】

2) 1-(5-ブロモ-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル 上記5-ブロモ-2-ヒドラジノピリジン (7.12 g) と参考例4の4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (8.38 g) のエタノール (126 ml) 懸濁液に室温で酢酸 (8.67 ml) を加え、12時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しジヒドロピラゾール体を得た。このジヒドロピラゾール体のエタノール (146 ml) 溶液に室温で濃塩酸 (4.9 ml) を加え、3時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(5-ブロモ-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (11.6 g, 82%) を固体として得た。

【0182】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.45 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.23-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=7.8, 0.7$ Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 7.95-7.97 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.45-8.46 (1H, m).

EI-MSm/z: 373 (M^+).

【0183】

3) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、室温で上記1-(5-ブromo-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(3.00g)のメタノール(30ml)とトルエン(30ml)混合溶液に、ナトリウムメトキシド(1.74g)と臭化銅(I)(0.231g)を加え47時間加熱還流した。空冷後、反応液に水(50ml)を加え室温で1時間30分間攪拌した。反応液に水、酢酸(10ml)、及びメタノール-クロロホルム(1対10)混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し標題化合物(1.68g, 71%)を固体として得た。

【0184】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.17 (3H, s), 7.56-8.71 (8H, m), 13.35 (1H, s).

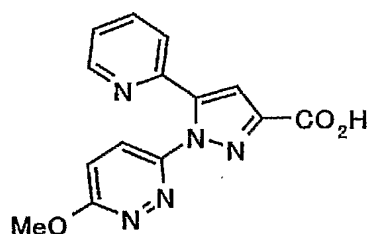
FAB-MS m/z : 297 ($M+H$) $^+$.

【0185】

[参考例9] 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0186】

【化20】



【0187】

A法)

1) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン(1.59g)と参考例4の4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(2.45g)のエタノール(60ml)溶液を6時間加熱還流後、反応液に濃塩酸(1ml)を加え、更に1時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.50g, 41%)を固体として得た。

【0188】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.46 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.76-7.81 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$).

LC-MS m/z : 330 ($M+H$) $^+$.

【0189】

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.50g)のメタノール(45ml)溶液に28

%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (3 ml) を加え 2 時間加熱還流した。空冷後、反応液を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (480 mg, 34%) を固体として得た。

【0190】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.21-7.23 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.58-7.61 (1H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.40-8.41 (1H, m).

LC-MS m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0191】

3) 標題化合物

上記 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (475 mg) のエタノール (10 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え室温で 20 時間攪拌した。反応液に氷冷下 1 規定塩酸水溶液 (3 ml) を加え中和後、反応液にクロロホルム-メタノール (10 対 1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (300 mg, 66%) を固体として得た。

【0192】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.04 (3H, s), 7.32-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.80-7.82 (1H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.35-8.36 (1H, m).

LC-MS m/z : 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0193】

B 法)

1) 4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジメチル (5.00 g) とナトリウムメトキシド (2.29 g) のメタノール (26 ml) 溶液に、室温で 2-アセチルピリジン (2.56 g) のメタノール (26 ml) 溶液を加え 15 分間攪拌後、60℃で 45 分間攪拌した。空冷後、反応液に水を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (3.44 g, 79%) を固体として得た。

【0194】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 7.54-7.50 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.93-7.89 (1H, m), 8.19-8.16 (1H, m), 8.74-8.72 (1H, m).

EI-MS m/z : 207 (M^+).

【0195】

2) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記 4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (4.143 g) と 3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (2.891 g) のメタノール (100 ml) 溶液を 109 時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 (2 ml) を加え、更に 6 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減

圧下留去し 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (3.169 g, 50%) を固体として得た。

【0196】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.64 (1H, dt, $J=7.8, 1.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.79 (1H, td, $J=7.8, 1.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.38-8.41 (1H, m)

ESI-MS m/z : 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0197】

3) 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.981 g) のメタノール (190 ml) 溶液に、室温でナトリウムメトキシド (1.530 g) を加え 19 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (19 ml) を加え、減圧下メタノールを留去し得られた残渣に水を加え不溶固体を濾取し、乾燥することで 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.571 g, 87%) を固体として得た。

【0198】

4) 標題化合物

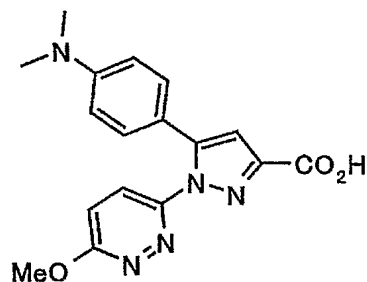
上記 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.20 g) のメタノール (30 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) 混合溶液に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え 2.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、1 規定塩酸水溶液 (15 ml) とクロロホルム-メタノール (10 対 1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に *iso*-プロピルエーテルを加え析出個体を濾取し標題化合物 (1.42 g, 47.6%) を得た。

【0199】

[参考例 10] 5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0200】

【化 21】



【0201】

1) 4-(4-ジメチルアミノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル 4'-ジメチルアミノアセトフェノン (1.224 g) とシュウ酸ジメチル (1.771 g) 及びナトリウムメトキシド (180 mg) を用いて、参考例 9 の B 法) の 1) と同様の方法で 4-(4-ジメチルアミノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (742 mg, 39%) を個体として得た。

【0202】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.10 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.69 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0203】

2) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記4-(4-ジメチルアミノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (742mg) と 3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (473mg) のメタノール (30ml) 溶液を18時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (679mg, 63%) を個体として得た。

【0204】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.98 (6H, s), 3.98 (3H, s), 6.65 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0205】

3) 標題化合物

上記1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (679mg) のメタノール (50ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (307mg) を加え13時間加熱還流した。反応液に水 (205 μ l) を加え、更に6時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、水層に1規定塩酸水溶液 (3.8ml) とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (592mg, 91%) を個体として得た。

【0206】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.97 (6H, s), 4.16 (3H, s), 6.64 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

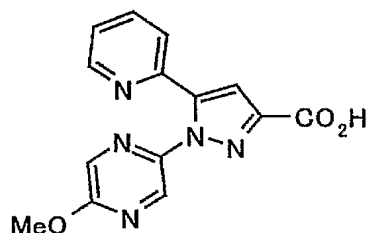
ESI-MS m/z : 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0207】

[参考例11] 1-(5-メトキシ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0208】

【化22】



【0209】

1) 5-クロロ-2-ヒドラジノピラジン

アミノピラジンより Palamides si の方法 (J. Org. Chem., 29 巻, 2491-2492 頁, 1964 年) で合成した 5-クロロ-2-ヒドロキシピラジン (1.84 g) のオキシ塩化リン (28 ml) 溶液を封管中外温 130℃ で 6 時間攪拌した。空冷後、反応液に氷水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣のエタノール (14 ml) 溶液にヒドラジノー水和物 (1.39 ml) を加え室温で 150 分間攪拌後、80℃ で 15 分間攪拌した。空冷後、反応液の溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とクロロホルム-メタノール (1対10) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 5-クロロ-2-ヒドラジノピラジン (0.325 g, 16%) を固体として得た。

【0210】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.32 (2H, br s), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.13 (1H, s).
EI-MS m/z : 144 (M^+).

【0211】

2) 1-(5-クロロ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

参考例9のB法)の1)の4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (0.414 g) と上記 5-クロロ-2-ヒドラジノピラジン (0.289 g) を用いて、参考例9のB法)の2)と同様の方法で、1-(5-クロロ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.260 g, 41%) を固体として得た。

【0212】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.00 (3H, s), 7.25-7.28 (2H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 8.25 (1H, m), 8.39-8.41 (1H, m), 8.84-8.85 (1H, m).
FAB-MS m/z : 316 ($M+H$)⁺.

【0213】

3) 標題化合物

上記 1-(5-クロロ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.254 g) のメタノール (5.1 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (0.13 g) を加え 70 分間加熱還流した。空冷後、水 (5.1 ml) を加え室温で 10 分間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (2.41 ml)、水、及びクロロホルムを加え分液し、有機層を減圧下留去し標題化合物 (0.237 g, 9%) を固体として得た。

【0214】

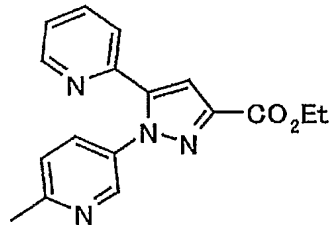
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.98 (3H, s), 7.29-7.32 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.74-7.87 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.33-8.34 (1H, m), 8.52 (1H, s), 13.15 (1H, br s).
FAB-MS m/z : 298 ($M+H$)⁺.

【0215】

[参考例12] 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【0216】

【化23】



【0217】

1) 5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン

6-メチルニコチン酸 (5.13 g) のジオキサン (75 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (5.7 ml)、ジフェニルホスホリルアジド (8.8 ml) 及び tert-ブタノール (7.1 ml) を加え、100℃で19時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルムと水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルピリジン (6.79 g, 87%) を個体として得た。この化合物 (5.179 g) を用いて参考例2と同様の方法で5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン (0.84 g, 32%) を固体として得た。

【0218】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.38 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=8.3, 2.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

LC-MS m/z : 124 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0219】

2) 標題化合物

上記5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン (1.20 g) と参考例4の4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (3.48 g) を用いて、参考例5の2)と同様の方法で、標題化合物 (0.459 g, 15%) を油状物として得た。

【0220】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t like, $J=7.3$ Hz), 2.60 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.20-7.50 (4H, m), 7.67-7.80 (2H, m), 8.39 (1H, br), 8.51 (1H, br).

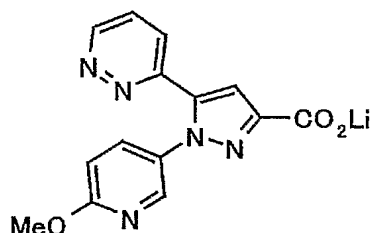
FAB-MS m/z : 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0221】

[参考例13] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸リチウム塩

【0222】

【化24】



【0223】

1) 4-(3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル

アルゴン雰囲気-78℃冷却下、3-アセチルピリダジン(2.097g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に1.0M-リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液(19ml)を滴下し1時間攪拌した。反応液にシュウ酸ジメチル(4.055g)のテトラヒドロフラン(35ml)溶液を滴下後、0℃で2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層を1規定塩酸水溶液で弱酸性とし酢酸エチルを加え抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-(3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル(2.63g, 73%)を固体として得た。

【0224】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 7.73 (1H, dd, $J=8.5, 5.1\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.28 (1H, dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$), 9.38 (1H, dd, $J=5.1, 1.8\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0225】

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記4-(3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル(1.086g)のメタノール(10ml)溶液に、参考例2の5-ヒドラジノー2-メトキシピリジン(726mg)を加え4時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(309mg, 19%)を固体として得た。

【0226】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.15 (1H, t, $J=3.4\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0227】

3) 標題化合物

上記1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(309mg)のメタノール(20ml)溶液に水酸化リチウム一水和物(42mg)を加えて18時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し標題化合物(322mg, 定量)をアモルファスとして得た。

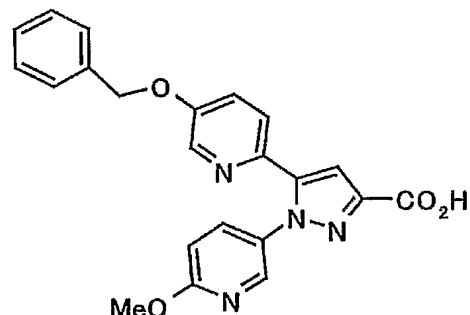
ESI-MS m/z : 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0228】

[参考例14] 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0229】

【化25】



【0230】

1) 5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン

3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン (10.0 g) と炭酸カリウム (38.0) のアセトニトリル (200 ml) 溶液に、室温で臭化ベンジル (10.9 ml) を加え12時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン (4.14 g, 23%) を油状物として得た。

【0231】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=8.5, 2.9$ Hz), 7.31-7.43 (5H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

EI-MS m/z : 199 (M^+).

【0232】

2) 1-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル) エタノン

上記5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン (4.13 g) のピリジン (83 ml) 溶液に、室温で二酸化セレン (9.20 g) を加え61時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣とN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.22 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (4.37 g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.08 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (95 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (6.35 ml) を加え61時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボン酸メトキシメチルアミド (3.75 g, 66%) を油状物として得た。(FAB-MS m/z : 273 ($\text{M}+\text{H})^+$.)

アルゴン雰囲気下0℃、5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボン酸メトキシメチルアミド (3.74 g) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、1.10 Mメチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (13.7 ml) を滴下し40分間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し1-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル) エタノン (1.47 g, 47%) を油状物として得た。

【0233】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.30-7.45 (6H, m), 8.03 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

EI-MS m/z : 227 (M^+).

【0234】

3) 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、ナトリウムエトキシド (0.874 g) のエタノール (15 ml) 溶液に、シュウ酸ジエチル (1.75 ml) と上記 1-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル) エタノン (1.46 g) のエタノール (15 ml) 溶液を加え室温で 7 時間攪拌後、60℃で 1 時間攪拌した。空冷後、更に反応液にナトリウムエトキシド (0.874 g) とシュウ酸ジエチル (1.75 ml) を加え 60℃で 1 時間攪拌した。空冷後、反応液に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層に飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.38 g, 66%) を固体として得た。

【0235】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.42 (3H, m), 4.35-4.42 (2H, m), 5.20 (2H, s), 7.35-7.44 (6H, m), 7.59 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 327 (M^+).

【0236】

4) 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.37 g) と参考例 2 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (0.699 g) のエタノール (27 ml) 溶液に、酢酸 (0.958 ml) を加え 12 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.50 g, 83%) を固体として得た。

【0237】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.18-7.42 (8H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 431 ($M+H$) $^+$.

【0238】

5) 標題化合物

5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.49 g) のメタノール (30 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) 混合溶液に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム (8.65 ml) を加え 90 分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を水とクロロホルムに溶解し 1 規定塩酸水溶液 (8.65 ml) を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (1.27 g, 91%) を固体として得た。

【0239】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.22-7.41 (8H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=2.7, 0.7\text{ Hz}$).

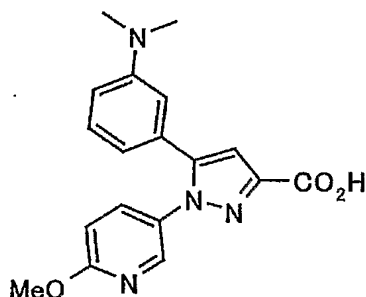
z), 8.30 (1H, dd, J=2.7, 0.7 Hz).
EI-MSm/z: 402 (M⁺).

【0240】

[参考例15] 5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0241】

【化26】



【0242】

1) 5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド (1.63 g) のエタノール (20 ml) 溶液に 1-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-エタノン (1.63 g) のエタノール (20 ml) 溶液と シュウ酸ジエチル (3.10 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に参考例1の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩 (2.52 g) を加え、14時間半加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.30 g, 90%) を油状物として得た。

【0243】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.87 (6H, s), 3.93 (3H, s), 4.46 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.50 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.54-6.55 (1H, m), 6.69 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.1, 7.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.7 Hz).
ESI-MSm/z: 367 (M+H)⁺.

【0244】

2) 標題化合物

5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.30 g) のメタノール (70 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (22.5 ml) を加え室温で3時間半攪拌した。析出固体を濾取し標題化合物のナトリウム塩 (1.55 g, 47%) を得た。濾液のメタノールを減圧下留去し、得られた残渣に水を加え1規定塩酸水溶液 (22.5 ml) と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (1.56 g, 51%) をアモルファスとして得た。

【0245】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.88 (6H, s), 3.94 (3H, s), 6.50-6.52 (1H, m), 6.55-6.56 (1H, m), 6.71 (

^1H , dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 6.74 (^1H , d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09 (^1H , s), 7.18 (^1H , dd, $J=8.3, 7.8\text{ Hz}$), 7.59 (^1H , dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.16 (^1H , d, $J=2.7\text{ Hz}$).

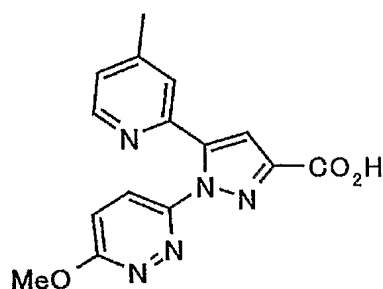
ESI-MS m/z : 339 ($M+H$) $^+$.

【0246】

[参考例16] 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0247】

【化27】



【0248】

1) 1-(4-メチル-2-ピリジル)エタノン

2-ブロモ-4-ピコリン (3.0 g) のジエチルエーテル (45 ml) 溶液に -78°C 冷却下、 1.58 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (17 ml) を10分間で滴下し20分間攪拌した。反応液にN,N-ジメチルアセタミド (2.5 ml) を滴下後、徐々に室温まで昇温し2時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(4-メチル-2-ピリジル)エタノン (1.64 g , 70%) を油状物質として得た。

【0249】

^1H -NMR (400 MHz , CDCl_3) δ : 2.38 (3 H , s), 2.66 (3 H , s), 7.23 (^1H , dd, $J=4.88, 0.86\text{ Hz}$), 7.81 (^1H , d, $J=0.86\text{ Hz}$), 8.48 (^1H , d, $J=4.88\text{ Hz}$).

【0250】

2) 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド (1.66 g) のエタノール (50 ml) 溶液にシウ酸ジエチル (3.3 ml) を室温に加え10分間攪拌後、上記1-(4-メチル-2-ピリジル)エタノン (1.64 g) を加え30分間攪拌した。反応液に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層を1規定塩酸水溶液でpH2とし、更にクロロホルムを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧留去し4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.35 g , 82%) を個体として得た。

【0251】

^1H -NMR (400 MHz , CDCl_3) δ : 1.40 (3 H , t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.49 (3 H , s), 4.39 (2 H , q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.38 (^1H , d, $J=4.88\text{ Hz}$), 7.47 (^1H , br), 8.01 (^1H , s), 8.60 (^1H , d, $J=4.88\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 236 ($M+H$) $^+$.

【0252】

3) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (

2.35 g) と 3-クロロ-6-ヒドラジノピリジン (1.9 g) のエタノール (100 ml) 溶液を 30 分間加熱還流した。空冷後、濃塩酸 (5 ml) を加え再度 1 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.19 g, 35%) をアモルファスとして得た。

【0253】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.07 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=5.13\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0254】

4) 標題化合物

上記 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.19 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (380 mg) を室温で加え 19.5 時間攪拌した。反応溶液に 1 規定塩酸水溶液とクロロホルム-メタノール混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (560 mg, 52%) を固体として得た。

【0255】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.20 (1H, d, $J=4.88\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=4.88\text{ Hz}$).

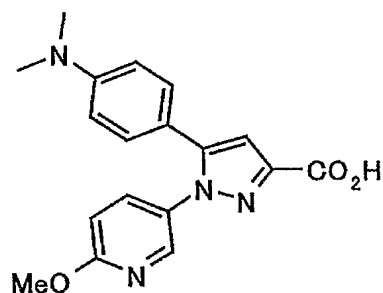
ESI-MS m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0256】

[参考例 17] 5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0257】

【化 28】



【0258】

1) 5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド (1.36 g) のエタノール (50 ml) 溶液にシュウ酸ジエチル (2.72 ml) と 4'-ジメチルアミノアセトフェノン (1.632 g) のエタノール (50 ml) 溶液を加えて 16 時間加熱還流した。空冷後、参考例 1 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩 (2.102 g) を加えて 3 時間加熱還流した。空冷後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン）で精製し5-（4-ジメチルアミノフェニル）-1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（2.134 g, 58%）を油状物として得た。

【0259】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.97 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.62 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0260】

2) 標題化合物

上記5-（4-ジメチルアミノフェニル）-1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（2.134 g）を用いて、参考例15の2)と同様の方法で標題化合物（1.777 g, 90%）を個体として得た。

【0261】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.98 (6H, s), 3.96 (3H, s), 6.63 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

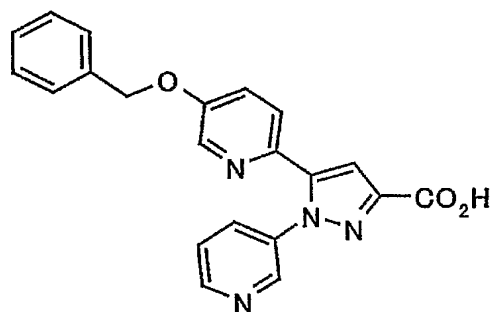
ESI-MS m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0262】

[参考例18] 5-（5-ベンジルオキシ-2-ピリジル）-1-（3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0263】

【化29】



【0264】

1) 3-ヒドラジノピリジン

3-アミノピリジン（13.0 g）を用いて、参考例2と同様の方法で3-ヒドラジノピリジン（12.5 g, 83%）を固体として得た。

【0265】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.02 (2H, br s), 6.89 (1H, br s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 8.08 (1H, m).

EI-MS m/z : 109 (M^+).

【0266】

2) 5-（5-ベンジルオキシ-2-ピリジル）-1-（3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 14 の 3) の 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (7.61 g) と上記 3-ヒドラジノピリジン (3.04 g) を用いて、参考例 14 の 4) と同様の方法で 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (7.38 g, 79%) を固体として得た。

【0267】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.44 (3H, m), 4.43-4.49 (2H, m), 5.10 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 7.35-7.41 (7H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.52 (1H, m), 8.59 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).
FAB-MS m/z : 401 ($M+H$) $^+$.

【0268】

3) 標題化合物

上記 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (5.16 g) を用いて、参考例 14 の 5) と同様の方法で標題化合物 (4.61 g, 96%) を固体として得た。

【0269】

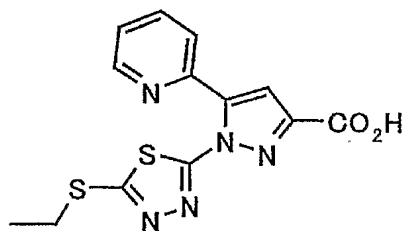
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.19 (2H, s), 7.27-7.28 (1H, m), 7.35-7.54 (7H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.60-8.61 (1H, m), 13.10 (1H, br s).
FAB-MS m/z : 373 ($M+H$) $^+$.

【0270】

[参考例 19] 1-(5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0271】

【化30】



【0272】

1) 2-クロロ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール

銅 (0.40 g) の濃塩酸 (60 ml) 溶液に、0℃で 2-アミノ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール (4.0 g) を加え、この反応液に亜硝酸ナトリウム (1.88 g) の水 (17 ml) 溶液をゆっくり滴下し、10分間攪拌後、室温で4時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し 2-クロロ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール (2.99 g, 67%) を油状物として得た。

【0273】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.48 (3H, m), 3.30-3.36 (2H, m).
FAB-MS m/z : 181 ($M+H$) $^+$.

【0274】

2) 5-エチルチオ-2-ヒドラジノ-1, 3, 4-チアジアゾール

上記2-クロロ-5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール (2.98 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、室温でヒドラジン-水和物 (10 ml) を加え1時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とクロロホルム-メタノール混合溶媒を加え分液し、有機層の溶媒を減圧下留去し5-エチルチオ-2-ヒドラジノ-1, 3, 4-チアジアゾール (2.60 g, 89%) を固体として得た。

【0275】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.11 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.39 (2H, br s).

EI-MS m/z : 176 (M^+).

【0276】

3) 1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

参考例9のB法)の1)の4-(2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル (3.04 g) と上記5-エチルチオ-2-ヒドラジノ-1, 3, 4-チアジアゾール (2.59 g) を用いて、参考例9のB法)の2)と同様の方法で1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (1.41 g, 28%) を固体として得た。

【0277】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.47 (3H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.98 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m).

EI-MS m/z : 347 (M^+).

【0278】

4) 標題化合物

上記1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.970 g) のメタノール (9.7 ml) とテトラヒドロフラン (9.7 ml) の混合溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム (6.98 ml) を加え30分間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (6.98 ml) とクロロホルム-メタノール混合溶媒を加え分液し、有機層の溶媒を減圧下留去し標題化合物 (0.929 g, 100%) を固体として得た。

【0279】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.32 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.40-7.43 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 13.48 (1H, br s).

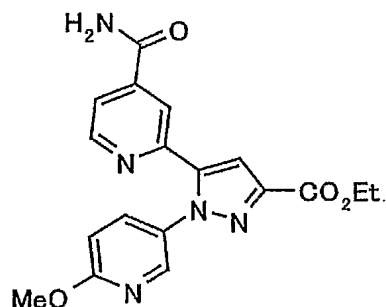
EI-MS m/z : 333 (M^+).

【0280】

[参考例20] 5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【0281】

【化 31】



【0282】

1) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 16 の 2) の 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.83 g) と参考例 2 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (1.67 g) を用いて、参考例 8 の 2) と同様の方法で 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.66 g, 41%) を個体として得た。

【0283】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.34 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05-7.06 (1H, m), 7.23-7.24 (2H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$).
EI-MS m/z : 338 (M^+).

【0284】

2) 標題化合物

上記 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.595 g) のピリジン (12 ml) 溶液に、二酸化セレン (0.390 g) を加え 24 時間加熱還流した。空冷後、更に二酸化セレン (0.390 g) を加え 6 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.371 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.262 g)、及び塩化アンモニウム (0.471 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (12 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (1.50 ml) を加え 14 時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (0.247 g, 38%) を色固体として得た。

【0285】

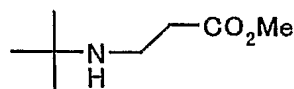
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.76-6.78 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.54-7.56 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.85-7.86 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m).
FAB-MS m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0286】

[参考例 21] 3-(N-tert-ブチル)アミノプロピオン酸メチルエステル

【0287】

【化 3 2】



【0288】

tert-ブチルアミン (1.4 ml) とアクリル酸メチル (1.5 ml) の混合物を 70℃ で 17 時間攪拌した。空冷後、精製せずに下記の反応に供した。

【0289】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 2.49 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.82 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.67 (3H, s)

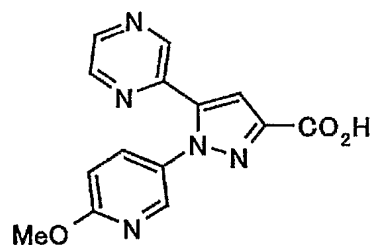
ESI-MS m/z : 160 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0290】

[参考例 22] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0291】

【化 3 3】



【0292】

1-(2-ピラジニル)-1-エタノン (1.22 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を -78℃ 冷却下、1.0 M-リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン溶液 (11.0 ml) を加え 55 分間攪拌後、シュウ酸ジエチル (2.05 ml) を加え、徐々に室温に戻し 6 時間半攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (11 ml), 水及びジエチルエーテルを加え分液した。更に、水層に食塩を加えて飽和後酢酸エチルを加え抽出し、合わせた有機層の溶媒を減圧下留去し 4-(2-ピラジニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステルの粗精製物 (1.83 g, 82%) を固体として得た。この粗精製物 (1.58 g) のエタノール (20 ml) 懸濁溶液に、参考例 1 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩 (1.50 g) のエタノール (80 ml) 懸濁溶液にトリエチルアミン (1.9 ml) を加えて調整した溶液を加え 19 時間加熱還流した。更に反応液に酢酸 (5 ml) を加え 1.5 日間加熱還流した。空冷後、反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.05 g, 45%) を固体として得た。得られたこの 1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル体 (1.05 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (15 ml), 水及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物の粗精製物 (0.883 g, 92%) を固体として得た。精製せずに下記の反応に供した。

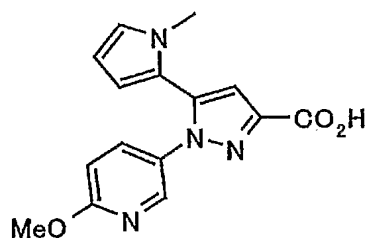
【0293】

[参考例 23] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-2-ピ

ロリル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0294】

【化34】



【0295】

1-(1-メチル-1H-2-ピロリル)-1-エタノン (1.19 ml) を用い、参考例 22 と同様の方法で標題化合物の粗精製物 (2.57 g, 定量) をアモルファスとして得た。

【0296】

[参考例 24] 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

1) 4-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

4-ブロモアセトフェノン (8.50 g)、シュウ酸ジエチル (11.6 ml) 及びナトリウムエトキシドを用い参考例 16 の 2) と同様の方法で 4-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (10.4 g, 81%) を固体として得た。

【0297】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.43 (3H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.63-7.67 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m).

FAB-MS m/z : 299, 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0298】

2) 5-(4-ブロモフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記 4-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (7.00 g) と参考例 18 の 1) の 3-ヒドラジノピリジン (2.55 g) を用いて、参考例 8 の 2) と同様の方法で 5-(4-ブロモフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.83 g, 44%) を固体として得た。

【0299】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.47 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.07-7.10 (3H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 8.57-8.58 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz).

EI-MS m/z : 371, 373 (M^+).

【0300】

3) 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、上記 5-(4-ブロモフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.50 g)、シアン化亜鉛 (0.284 g) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.233 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液を 100℃ で 18 時間攪拌した。更に、空冷後、シアン化亜鉛 (2.35 g) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (1.864 g) を追加し 100℃ にて 30 時間攪拌した。空冷後、反応液に 2

規定アンモニア水溶液と酢酸エチル-クロロホルム混合溶媒を加え分液し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-クロロホルム）で精製し5-（4-シアノフェニル）-1-（3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（0.460 g, 36%）をアモルファスとして得た。

【0301】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.48 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.16 (1 H, s), 7.33-7.36 (2 H, m), 7.39 (1 H, dd, $J=8.2, 4.8$ Hz), 7.64-7.67 (2 H, m), 7.73-7.76 (1 H, m), 8.56 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.66 (1 H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz).

EI-MS m/z : 318 (M^+).

【0302】

4) 標題化合物

上記5-（4-シアノフェニル）-1-（3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（0.455 g）のテトラヒドロフラン（9 ml）懸濁液に、室温で水酸化リチウム-水和物（66.0 mg）の水（4.5 ml）溶液を加え80分間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液（1.65 ml）とクロロホルム-メタノール（10対1）混合溶媒を加え分液した。有機層溶媒を減圧下留去し標題化合物（0.384 g, 93%）を固体として得た。

【0303】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.27 (1 H, m), 7.48-7.55 (3 H, m), 7.82-7.87 (3 H, m), 8.56 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.65-8.66 (1 H, m), 13.18 (1 H, br s).

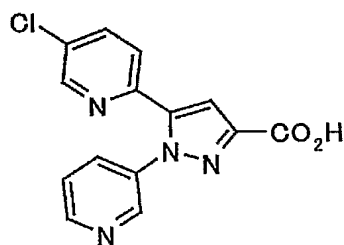
EI-MS m/z : 290 (M^+).

【0304】

[参考例 25] 5-（5-クロロ-2-ピリジル）-1-（3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0305】

【化 35】



【0306】

1) 2-ブロモ-5-クロロピリジン

0℃で2-アミノ-5-クロロピリジン（5 g）の47%臭化水素酸溶液（50 ml）に臭素（12 ml）を加え、更にこの反応液に亜硝酸ナトリウム（15 g）の水（20 ml）溶液を滴下し1時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム（32 g）の水（80 ml）溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し2-ブロモ-5-クロロピリジン（6.8 g, 91%）を個体として得た。

【0307】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (1 H, d, $J=8.42$ Hz), 7.54 (1 H, m), 8.36 (1 H, s).

【0308】

2) 1-(5-クロロ-2-ピリジル)エタノン

2-ブromo-5-クロロピリジン (6.8 g) のジエチルエーテル (45 ml) 溶液を -78℃ 冷却下、1.56 M-n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (27 ml) を滴下後、N,N-ジメチルアセタミド (5 ml) を滴下し30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、更に酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(5-クロロ-2-ピリジル)エタノン (3.26 g, 59%) を固体として得た。

【0309】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70 (3H, s), 7.80 (1H, dd, $J=8.42$, 2.32 Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.42$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=2.32$ Hz).

【0310】

3) 4-(5-クロロ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

ナトリウムメトキシド (2.26 g) のエタノール (100 ml) 溶液にシュウ酸ジメチル (5 g) を加え5分間攪拌後、更に1-(5-クロロ-2-ピリジル)エタノン (3.26 g) を加え室温で45分間攪拌した。反応溶液に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層を1規定塩酸水溶液で酸性としクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-(5-クロロ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (4.12 g, 77%) を個体として得た。

【0311】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.08$ Hz), 4.41 (2H, q, $J=7.08$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J=8.42$, 2.44 Hz), 8.11 (1H, d, $J=8.42$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=2.44$ Hz).

ESI-MS m/z : 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0312】

4) 5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記4-(5-クロロ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.59 g) と参考例18の1) の3-ヒドラジノピリジン (1.2 g) のエタノール (100 ml) 溶液に酢酸 (5 ml) を加え16.5時間加熱還流した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.5 g) を得た。

【0313】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08$ Hz), 4.46 (2H, q, $J=7.08$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=8.30$, 4.88 Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.30$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=8.42$, 2.44 Hz), 7.83 (1H, ddd, $J=8.42$, 2.44, 1.59 Hz), 8.41 (1H, d, $J=1.59$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2.44$ Hz), 8.62 (1H, dd, $J=4.88$, 1.59 Hz).

ESI-MS m/z : 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0314】

5) 標題化合物

上記5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (500 mg) のメタノール (10 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (573 mg) を加え、室温で17.5時間攪拌した。反応液に1規定塩酸

水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (348mg、76%) を固体として得た。

【0315】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ : 7.30 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.56 (1H, m), 7.84 (2H, m), 8.38 (1H, m), 8.57 (2H, m).

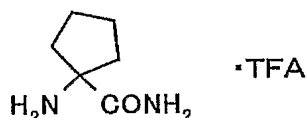
ESI-MS m/z : 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0316】

[参考例 26] 1-アミノ-1-シクロペンタンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【0317】

【化36】



【0318】

1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸 (6.45g) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に、ジtert-ブチルジカルボナート (12.0g) と6規定水酸化ナトリウム水溶液 (9ml) を加え室温で20時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加え弱酸性としジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロペンタンカルボン酸を得た。(FAB-MS m/z : 230 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.)

得られたカルボン酸体のジクロロメタン (100ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (10.2g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (14.4g), 28%アンモニア水 (5ml)、及びトリエチルアミン (11ml) を加え室温で16時間攪拌した。反応液に水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロペンタンカルボキサミド (2.85g, 25%) を得た。(FAB-MS m/z : 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.)

上記カルボキサミド体 (2.85g) のジクロロメタン (20ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4ml) を加え4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し標題化合物 (2.16g, 71%) を得た。

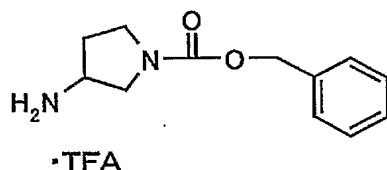
FAB-MS m/z : 129 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0319】

[参考例 27] 3-アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸塩

【0320】

【化37】



【0321】

1) 3-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

ピロリジン-3-カルバミン酸tert-ブチルエステル (1.862g) とトリエチ

ルアミン (1.39 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、氷冷下クロロギ酸ベンジル (1.43 ml) を加え室温で2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し3-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (2.676 g, 83%) を固体として得た。

【0322】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.74-1.89 (1H, br m), 2.07-2.19 (1H, br m), 3.19-3.31 (1H, br m), 3.42-3.53 (2H, br m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.13-4.27 (1H, br), 4.52-4.66 (1H, br), 5.12 (2H, s), 7.25-7.41 (5H, m).

【0323】

2) 標題化合物

上記3-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (2.676 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、アニソール (2 ml) とトリフルオロ酢酸 (8 ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し標題化合物 (2.691 g, 96%) を固体として得た。

【0324】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.89-2.03 (1H, br m), 2.12-2.27 (1H, br m), 3.29-3.75 (5H, m), 3.78-3.87 (1H, br), 5.08 (2H, s), 7.28-7.43 (5H, m), 8.05-8.25 (3H, br s).

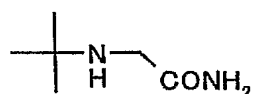
$\text{ESI-MS } m/z$: 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0325】

[参考例28] 2-(N-tert-ブチルアミノ) アセタミド

【0326】

【化38】



【0327】

tert-ブチルアミン (0.946 ml) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、氷冷下炭酸カリウム (993 mg) とブromoアセタミド (810 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加え室温で20時間攪拌した。反応液を濾過し、母液溶媒を減圧下留去し、更にトルエンを加え減圧下共沸留去し標題化合物 (610 mg, 79%) を個体として得た。

【0328】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (9H, s), 3.24 (2H, s).

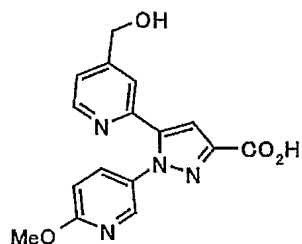
$\text{LC-MS } m/z$: 129 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

【0329】

[参考例29] 5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0330】

【化 39】



【0331】

1) 2-アセチル-4-メチルピリジン

2-プロモ-4-ピコリン (4 g) のジエチルエーテル (60 ml) 溶液に、 -78°C 冷却下 1.58 M-n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (22 ml) を 5 分間かけて滴下し 5 分間攪拌した。反応液に、N,N-ジメチルアセタミド (3.3 ml) を滴下し室温で 14.5 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 2-アセチル-4-メチルピリジン (1.86 g, 59%) を油状物として得た。

【0332】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 2.72 (3H, s), 7.29 (1H, dd, $J=4.94, 0.67\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=0.67\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=4.94\text{ Hz}$).

【0333】

2) 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

上記 2-アセチル-4-メチルピリジン (1.86 g) とシュウ酸ジエチル (3.74 ml) を用いて、参考例 14 の 3) と同様の方法で 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.82 g) を固体として得た。

【0334】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.51 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.43 (2H, br), 8.03 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.01\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0335】

3) 5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.82 g) と参考例 1 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩 (5.1 g) のエタノール (70 ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (3.4 ml) を加え 2 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し析出固体をヘキサンと酢酸エチル (3 対 1) 混合溶媒で洗浄し 5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得た。洗浄濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得、先の固体と合わせ 1.20 g (26%) を得た。

【0336】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.35 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=8.79, 0.61\text{ Hz}$), 7.05 (1H, ddd

, $J=5.13, 1.59, 0.73\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=0.73\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J=2.81, 8.79\text{ Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=2.81, 0.49\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=0.49, 5.13\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 339 (M+H)⁺.

【0337】

4) 5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (774 mg) のピリジン (6 ml) 溶液に、室温で二酸化セレン (1.77 g) を加え 120°C で7日間攪拌した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.14 g, 定量) をアモルファスとして得た。

【0338】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.70 (1H, dd, $J=2.69, 8.79\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=4.88, 1.47\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=2.69\text{ Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=4.88\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 369 (M+H)⁺.

【0339】

5) 5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.14 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、 0°C 冷却下ボラン-硫化ジメチル錯体 (0.95 ml) を滴下し室温で18.5時間攪拌した。反応液に水と氷酢酸 (1対2) 混合溶媒と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (250 mg, 23%) を油状物として得た。

【0340】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.72 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 7.22 (1H, ddd, $J=5.01, 1.59, 0.85\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J=1.59, 0.85\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=2.69, 8.79\text{ Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=2.69, 0.61\text{ Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=0.61, 5.01\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 355 (M+H)⁺.

【0341】

6) 標題化合物

上記5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (250 mg) を用いて、参考例16の4)と同様の方法で標題化合物 (232 mg, 定量) で得た。

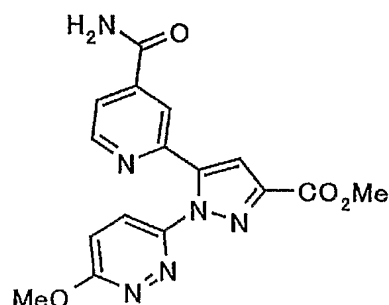
EI-MS m/z : 327 (M+H)⁺.

【0342】

[参考例 30] 5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

【0343】

【化 40】



【0344】

1) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 29 の 2) の 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (4.46 g) と 3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (3.6 g) を用いて、参考例 9 の 1) と同様の方法で 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.79 g, 27%) をアモルファスとして得た。

【0345】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.07 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=4.88\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0346】

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (600 mg) を用いて、参考例 9 の A 法) の 2) と同様の方法で 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (455 mg, 84%) を固体として得た。

【0347】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.04 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=4.88\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0348】

3) 5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (147 mg) を用いて、参考例 29 の 4) と同様の方法で 5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-

ピリダジニル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (64 mg, 40%) を得た。

【0349】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.88 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.49 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=5.01\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J=5.01\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 356 ($M+H$) $^+$.

【0350】

4) 標題化合物

上記5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (64 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、室温で塩化アンモニウム (14 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (30 mg), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (41 mg), トリエチルアミン (75 μ l) を加え19時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (29 mg, 45%) を固体として得た。

【0351】

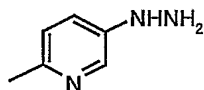
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$ & CD $_3$ OD) δ : 3.98 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.38 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1.58, 5.13\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=5.13\text{ Hz}$).

【0352】

[参考例31] 5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン

【0353】

【化41】



【0354】

1) (6-メチルピリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

6-メチルニコチン酸 (21.58 g) の1, 4-ジオキサン (300 ml) 懸濁溶液に、室温でトリエチルアミン (23.0 ml)、ジフェニルホスホリルアジド (35.6 ml)、及びtert-ブタノール (30.0 ml) を加え18時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルムと水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) で精製し (6-メチルピリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル (28.7 g, 88%) を固体として得た。

【0355】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.54 (9H, s), 2.49 (3H, s), 6.52 (1H, br), 7.09 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.86 (1H, br), 8.29 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 208 (M) $^+$.

【0356】

2) 標題化合物

(6-メチルピリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル (28.7 g) に、0℃で濃塩酸 (100 ml) を徐々に添加し30分間攪拌した。反応液の内温を

0-5℃に維持したまま、亜硝酸ナトリウム (10.51 g) の水 (38 ml) 溶液を 30 分間かけて添加後、15 分間撹拌した。この反応液を、塩化スズ (II) 二水和物 (108.7 g) の濃塩酸 (54 ml) 溶液に反応液の内温を 0-5℃に維持したまま、50 分間かけて滴下後、1 時間撹拌した。反応液の内温を 0-10℃に維持したまま、反応液に 6 N 水酸化ナトリウム水溶液 (700 ml) とクロロホルム-メタノール (10:1) 混合溶媒を加え分液した。有機層の不溶懸濁物をセライトで濾別後、濾液溶媒を水洗した。水層をクロロホルム-メタノール (10:1) 混合溶媒で抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (7.66 g, 45%) を固体として得た。

【0357】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.29 (3H, s), 3.97 (2H, br), 6.66 (1H, br), 6.94 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=3.0, 8.3$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=3.0$ Hz).

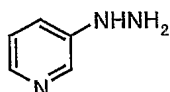
ESI-MS m/z : 124 ($M+H$) $^+$.

【0358】

[参考例 32] 3-ヒドラジノピリジン

【0359】

【化 42】



【0360】

5℃以下で、3-アミノピリジン (13.0 g) の濃塩酸 (104 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (10.5 g) の水 (39 ml) 溶液を 30 分間かけて滴下後、15 分間撹拌した。この反応液を塩化スズ (II) 二水和物 (109 g) の濃塩酸 (59 ml) 溶液に、内温 0-10℃冷却下 30 分間かけて滴下後 1 時間撹拌した。同温で反応液に 6 N 水酸化ナトリウム水溶液 (796 ml) を滴下し、反応液にメタノール-クロロホルム (1対10) 混合溶媒を加え分液し、有機層の溶媒を減圧下留去して標題化合物 (12.5 g, 83%) を固体として得た。

【0361】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.02 (2H, br s), 6.89 (1H, br s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 8.08 (1H, m).

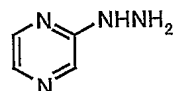
ESI-MS m/z : 109 (M^+).

【0362】

[参考例 33] 2-ヒドラジノピラジン

【0363】

【化 43】



【0364】

2-クロロピラジン (10.44 g) のエタノール (65 ml) 溶液に、室温でヒドラジン-水和物 (21.80 g) を添加し 17 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にベンゼンを加えデカントにて不溶物と分離した。ベンゼン溶媒を減圧下留去し得られた固体にヘキサンを添加し濾取することで標題化合物 (4.67 g, 47%) を得た。

【0365】

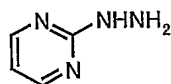
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.99–8.05 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 111 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0366】

[参考例34] 2-ヒドラジノピリミジン

【0367】

【化44】



【0368】

2-クロロピリミジン (6.00g) のエタノール (60ml) 懸濁液に、室温でヒドラジン-水和物 (20ml) を加え80分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水 (34ml) を加え、析出した固体をろ取り標題化合物 (2.30g, 40%) を得た。

【0369】

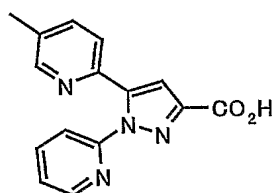
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.12 (2H, s), 6.57–6.60 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$).
EI-MS m/z : 110 (M^+).

【0370】

[参考例35] 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0371】

【化45】



【0372】

1) 1-(5-メチル-2-ピリジル)エタノン

2-ブロモ-5-ピコリン (5.0g) のジエチルエーテル (100ml) 溶液に、 -78°C 冷却下 n -ブチルリチウム (1.58Mのヘキサン溶液, 24ml) を5分間で滴下後、5分間攪拌した。同温で、反応液にN,N-ジメチルアセタミド (3.5ml) を滴下後2時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(5-メチル-2-ピリジル)エタノン (3.43g, 87%) を油状物として得た。

【0373】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 2.71 (3H, s), 7.62 (1H, dd, $J=1.59, 7.93\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7.93\text{Hz}$), 8.50 (1H, s).

【0374】

2) 4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル
ナトリウムエトキシド (3.5g) のエタノール (60ml) 溶液に、室温でシュウ酸

ジエチル (7 ml) を滴下後、反応液に 1-(5-メチル-2-ピリジル) エタノン (3.43 g) のエタノール (40 ml) 溶液を加え 2 時間攪拌した。反応溶液に水とジエチルエーテルを加えて分液した。水層に 1 N 塩酸水溶液を加え酸性とし、更にクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 4-(5-メチル-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (6.8 g) を固体として得た。

【0375】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.49 (1H, br), 7.74 (1H, dd, $J=1.47, 8.06\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.06\text{ Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=0.73\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0376】

3) 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

4-(5-メチル-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.30 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、2-ヒドラジノピリジン (2.0 g) と濃塩酸 (2 ml) を加え 18 時間加熱還流した。空冷後、反応液にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.87 g) を得た。

【0377】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.33 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=7.93\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.93\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.05\text{ Hz}$), 7.85 (1H, dd, $J=8.05, 1.84\text{ Hz}$), 8.28 (2H, s).

EI-MS m/z : 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0378】

4) 標題化合物

5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.86 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、室温でナトリウムエトキシド (830 mg) を加え 2 時間攪拌した。更に、ナトリウムエトキシド (700 mg) を加え 30 分間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層に 1 N 塩酸水溶液を酸性 (pH 4) としクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (1.17 g、2 工程で 30%) 得た。

【0379】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.93\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.93\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.06\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dt, $J=8.06, 1.83\text{ Hz}$), 8.27 (1H, ddd, $J=4.88, 1.83, 0.86\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s).

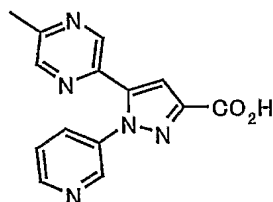
EI-MS m/z : 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0380】

[参考例 36] 5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0381】

【化 46】



【0382】

1) 5-メチルピラジン-2-カルボン酸N-メトキシ-N-メチルアミド

5-メチルピラジン-2-カルボン酸 (13.0 g)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (10.1 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (19.8 g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (130 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (28.9 ml) を加え63時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し5-メチルピラジン-2-カルボン酸N-メトキシ-N-メチルアミド (12.3 g, 72%) を油状物として得た。

【0383】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.74 (3H, s), 8.46 (1H, s), 8.82 (1H, s).
FAB-MS m/z : 182 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0384】

2) 1-(5-メチル-2-ピラジニル) エタノン

アルゴン雰囲気下、上記5-メチルピラジン-2-カルボン酸N-メトキシ-N-メチルアミド (12.2 g) のテトラヒドロフラン (183 ml) 溶液に、-78℃で冷却下メチルリチウム (1.02 Mのジエチルエーテル溶液, 72.6 ml) を20分間で滴下後、更に130分間攪拌した。0℃で、反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し1-(5-メチル-2-ピラジニル) エタノン (7.9 g, 86%) を固体として得た。

【0385】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 2.70 (3H, s), 8.50 (1H, m), 9.11 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 137 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0386】

3) 4-(5-メチル-2-ピラジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、1-(5-メチル-2-ピラジニル) エタノン (7.89 g) のテトラヒドロフラン (118 ml) 溶液に、-78℃でリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0 Mのテトラヒドロフラン溶液, 63.7 ml) を20分間で滴下後、更に30分間攪拌した。反応液にシュウ酸ジエチル (11.8 ml) を滴下後、10分間攪拌した。0℃で30分間、更に室温で1.5時間攪拌後、反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層に飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し4-(5-メチル-2-ピラジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (4.92 g, 36%) を固体として得た。

【0387】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.43 (3H, m), 2.69 (3H, s), 4.38-4.43 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.55 (1H, m), 9.21 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 237 (M+H)⁺.

【0388】

4) 5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記4-(5-メチル-2-ピラジニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(4.91g)と参考例32の3-ヒドラジノピリジン(2.27g)のエタノール(98ml)溶液を40分間加熱還流した。反応液に酢酸(5.95ml)を加え、更に14時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をエタノール(99ml)に溶解し、反応液に濃塩酸(3.3ml)を加え1時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムロマトグラフィ(アセトン-トルエン)で精製し5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(3.16g, 49%)を固体として得た。

【0389】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.42-1.46(3H, m), 2.58(3H, s), 4.45-4.51(2H, m), 7.34(1H, s), 7.38-7.41(1H, m), 7.83-7.86(1H, m), 8.30-8.31(1H, m), 8.54(1H, d, J=2.4Hz), 8.63(1H, d, J=1.5Hz), 8.64(1H, d, J=1.5Hz).

FAB-MS m/z : 310 (M+H)⁺.

【0390】

5) 標題化合物

5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(0.60g)と1N水酸化ナトリウム水溶液(4.85ml)を用いて、参考例14の5)と同様の方法で標題化合物(0.525g, 96%)を固体として得た。

【0391】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 2.50(3H, s), 7.50-7.53(2H, m), 7.84-7.87(1H, m), 8.36(1H, s), 8.58(1H, d, J=2.4Hz), 8.62-8.64(1H, m), 8.92(1H, d, J=1.2Hz), 13.17(1H, br s).

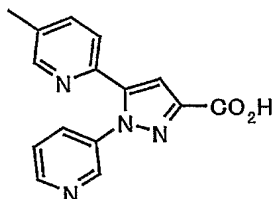
FAB-MS m/z : 282 (M+H)⁺.

【0392】

[参考例37] 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0393】

【化47】



【0394】

[A法]

1) 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例35の2)の4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(3.50g)のエタノール(30ml)溶液に、参考例32の3-ヒドラジノピリジン(2.0g)と濃塩酸(2ml)を加え17.5時間加熱還流した。空冷後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(2.51g, 55%)を得た。

【0395】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.14\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.14\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=8.12\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.12, 4.82\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.12, 2.08\text{Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=8.012, 1.44\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.56\text{Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J=4.83, 1.34\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 309 ($M+H$) $^+$.

【0396】

2) 標題化合物

上記5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(2.51g)のエタノール(80ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(1.11g)を室温で加え19.5時間攪拌した。反応溶液に水とジエチルエーテルを加え分液した。水層に1N塩酸水溶液を加え酸性としクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物(1.33g, 58%)を得た。

【0397】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.38 (3H, s), 7.26 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.68 (1H, br), 7.85 (1H, ddd, $J=8.30, 2.44, 1.47\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=2.56\text{Hz}$), 8.56 (1H, dd, $J=4.76, 1.47\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 281 ($M+H$) $^+$.

【0398】

[B法]

1) 4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル

ナトリウムメトキシド(4.74g)のメタノール(200ml)溶液に、室温でシェウ酸ジメチル(10.4g)を加え5分間攪拌した。反応液に室温で、参考例35の1)の1-(5-メチル-2-ピリジル)エタノン(5.93g)を加え5時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層を1N塩酸水溶液で酸性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル(7.31g, 75%)を固体として得た。

【0399】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.58 (1H, br), 7.70 (1H, dd, $J=8.06, 1.83\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.06\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=1.22\text{Hz}$).

【0400】

2) 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル(

4.0 g) のメタノール (250 ml) 溶液に、参考例 32 の 3-ヒドラジノピリジン (3.0 g) と濃塩酸 (4 ml) を加え 3.5 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (3.24 g, 61%) を固体として得た。

【0401】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J=8.06\text{ Hz}$), 7.37 (1H, ddd, $J=8.18, 4.76, 0.73\text{ Hz}$), 7.53 (1H, ddd, $J=8.06, 2.20, 0.73\text{ Hz}$), 7.84 (1H, ddd, $J=8.18, 2.56, 1.47\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=1.47\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.32\text{ Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J=4.76, 1.47\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0402】

3) 標題化合物

5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (3.24 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、室温で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (16 ml) を加え 2 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (2.0 g, 65%) を固体として得た。

【0403】

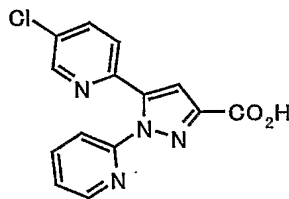
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28 (3H, s), 7.30 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J=8.18, 4.76\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.18\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.18, 1.58\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.18\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=1.56\text{ Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J=4.76, 1.59\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0404】

[参考例 38] 5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0405】

【化 48】



【0406】

1) 5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 25 の 3) の 4-(5-クロロ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.23 g) と 2-ヒドラジノピリジン (1.05 g) とを用いて、参考例 37 の A 法) の 1) と同様の方法で、5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.11 g, 53%) を得た。

【0407】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.46 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, ddd, $J=7.20, 4.88, 1.22\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=8.42, 0.73\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.42, 2.44\text{ Hz}$), 7.81 (1H, ddd, $J=8.18, 1.22, 0.98\text{ Hz}$), 7.88 (1H, ddt, $J=7.20, 1.83, 0.86\text{ Hz}$), 8.25 (1H, ddd, $J=4.88, 1.83, 0.86\text{ Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J=2.44, 0.73\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 329 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0408】

2) 標題化合物

5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.11 g) を用いて参考例 37 の A 法) の 2) と同様の方法で、標題化合物 (939 mg, 92%) を固体として得た。

【0409】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.31 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.99 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.44 (1H, s).

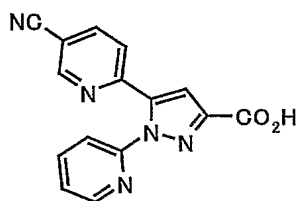
ESI-MS m/z : 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0410】

[参考例 39] 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0411】

【化 49】



【0412】

1) 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 14 の 3) の 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.11 g) と 2-ヒドラジノピリジン (1.14 g) とを用いて、参考例 8 の 2) と同様の方法で、5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.57 g, 68%) を油状物として得た。

【0413】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.12 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.24-7.28 (2H, m), 7.35-7.41 (6H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.82-7.86 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0414】

2) 5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.57 g) のエタノール (30 ml) と酢酸エチ

ル (30 ml) 混合溶液に、室温で10%パラジウム-炭素 (1.50 g) を加え水素雰囲気下終夜攪拌した。反応液を濾過後、濾液溶媒を減圧下留去し5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.06 g, 定量的) をアモルファスとして得た。

【0415】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26-7.28 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.80-7.83 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0416】

3) 1-(2-ピリジル)-5-(5-トリフルオロメタンスルホンオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.00 g) のジクロロメタン (50 ml) とピリジン (13 ml) 溶液に、室温でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.30 ml) を加え終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し1-(2-ピリジル)-5-(5-トリフルオロメタンスルホンオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.00 g, 70%) を油状物として得た。

【0417】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.47 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.26-7.31 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=8.7, 2.8\text{ Hz}$), 7.86-7.91 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0418】

4) 標題化合物

シアン化トリ-n-ブチルスズ (8.15 g) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (11.2 g) の1, 2-ジクロロエタン (70 ml) 懸濁液を2時間加熱還流し、空冷後1-(2-ピリジル)-5-(5-トリフルオロメタンスルホンオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.00 g) を加え終夜加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えセライトろ過し、ろ液にクロロホルムと水を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (950 mg, 46%) を油状物として得た。このエチルエステル体 (940 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) と水 (5 ml) 溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (124 mg) を加え終夜攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を加え酸性とし、クロロホルム-メタノール (10:1) で分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (375 mg, 44%) をアモルファスとして得た。

【0419】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.43-7.48 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.04-8.08 (1H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.36-8.39 (

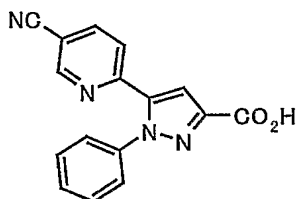
1 H, m), 8.82 (1 H, s).

【0420】

[参考例 40] 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0421】

【化50】



【0422】

1) 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 14 の 3) の 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.14 g) とフェニルヒドラジン (1.16 ml) とを用いて、参考例 8 の 2) と同様の方法で 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.95 g, 77%) を固体として得た。

【0423】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.44 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 5.10 (2 H, s), 7.09-7.41 (13 H, m), 8.32 (1 H, d, $J=2.7$ Hz).

【0424】

2) 5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.83 g) のエタノール (30 ml) と酢酸エチル (30 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (1.50 g) を加え水素雰囲気下終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液溶媒を減圧下留去し、5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.98 g, 90%) を固体として得た。

【0425】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.43 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 7.05 (2 H, d, $J=3.7$ Hz), 7.17 (1 H, s), 7.27-7.30 (6 H, m), 8.05 (1 H, s).
ESI-MS m/z : 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0426】

3) 1-フェニル-5-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.98 g) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.29 ml) とを用いて、参考例 39 の 3) と同様の方法で 1-フェニル-5-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.60 g, 92%) を油状物として得た。

【0427】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.46 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.29-7.43 (7 H, m), 7.57

(1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

【0428】

4) 標題化合物

シアン化トリ n-ブチルスズ (7.42 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10.17 g)、及び 1-フェニル-5-(5-トリフルオロメタン スルホニルオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.59 g) を用いて、参考例 39 の 4) と同様の方法で 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.708 g) を固体として得た。このシアノ体 (2.68 g) と水酸化リチウム-水和物 (369 mg) を用いて、参考例 39 の 4) と同様の方法で標題化合物 (951 mg, 56%) を固体として得た。

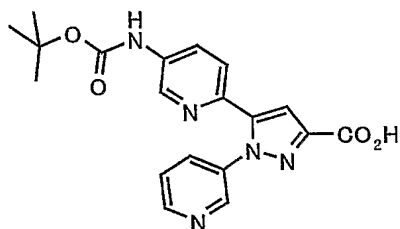
ESI-MS m/z : 291 ($M+H$)⁺.

【0429】

[参考例 41] 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0430】

【化 51】



【0431】

1) 2-アセチル-5-アミノピリジン

5-アミノ-2-シアノピリジン (10.13 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、氷冷下で臭化メチルマグネシウム (0.93 M のテトラヒドロフラン溶液, 200 ml) を 25 分間で滴下後、室温で 5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、更に硫酸 (20 ml) を滴下後、室温で 80 分間攪拌した。反応液に氷冷下、水酸化ナトリウム (20 g) の水 (100 ml) 溶液を滴下後、酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 2-アセチル-5-アミノピリジン (7.68 g, 66%) を固体として得た。

【0432】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.64 (3H, s), 4.00-4.30 (2H, br), 6.98 (1H, dd, $J = 2.7, 8.5$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 0.5, 8.5$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 0.5, 2.7$ Hz).

ESI-MS m/z : 137 ($M+H$)⁺.

【0433】

2) 2-アセチル-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン

2-アセチル-5-アミノピリジン (6.30 g) と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (5.65 g) のジクロロメタン (150 ml) 溶液に、氷冷下で tert-ブトキシカルボナート (11.10 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾去後、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 2-アセチル-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン (8.04 g, 73%) を固体として得

た。

【0434】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 2.68 (3H, s), 6.74 (1H, br s), 8.03 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J=2.4, 0.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0435】

3) 4-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド (4.63g) のエタノール (340ml) 溶液に、シュウ酸ジエチル (9.2ml) を加えた。室温で、反応液に 2-アセチル-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン (8.04g) のエタノール (60ml) 溶液を加え 45 分間攪拌後、30 分間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に 5% クエン酸水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 4-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.70g, 14.8%) を固体として得た。

【0436】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.55 (9H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.78 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.19 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0437】

4) 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-4,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

4-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.59g) と参考例 32 の 3-ヒドラジノピリジン (0.52g) のエタノール (100ml) 溶液を 17 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-4,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.382g, 68%) をアモルファスとして得た。

【0438】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.53 (9H, s), 3.47 (1H, d, $J=19.0\text{ Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=19.0\text{ Hz}$), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.71 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.06 (1H, ddd, $J=8.3, 4.6, 0.7\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, ddd, $J=8.3, 2.7, 1.5\text{ Hz}$), 7.98-8.03 (1H, m), 8.14 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{ Hz}$), 8.19 (1H, dd, $J=2.7, 0.7\text{ Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=2.7, 0.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0439】

5) 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-4,5-ジヒ

ドロ-5-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.205 g) と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (344 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (1.96 ml) とメタンスルホニルクロリド (327 μ l) を加え 4 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られる残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製後、更にシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (506 mg, 43%) を固体として得た。

【0440】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.52 (9H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.59 (1H, br s), 7.23 (1H, s), 7.36 (2H, ddd, $J=8.1, 4.6, 0.7$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.81 (1H, ddd, $J=8.1, 2.4, 1.5$ Hz), 8.02-8.08 (1H, br m), 8.26 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).

ESI-MS m/z : 410 ($M+H$) $^+$.

【0441】

6) 標題化合物

5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (505 mg) のエタノール (20 ml) 懸濁液に、室温で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.7 ml) を加えた後、10 分間加熱還流した。空冷後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、水層を 5% クエン酸水溶液で酸性とした。析出した固体を濾取し標題化合物 (357 mg, 75.8%) を固体として得た。

【0442】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48 (9H, s), 7.27 (1H, s), 7.50 (1H, dd, $J=8.1, 4.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.79 (1H, ddd, $J=8.1, 2.4, 1.5$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.60 (1H, dd, $J=4.9, 1.2$ Hz), 9.71 (1H, s).

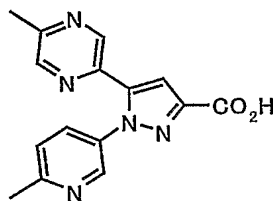
ESI-MS m/z : 382 ($M+H$) $^+$.

【0443】

[参考例 42] 5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0444】

【化 52】



【0445】

1) 5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 36 の 3) の 4-(5-メチルピラジン-2-イル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (4.51 g) と参考例 31 の 5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン (2.35 g) のエタノール (90 ml) 溶液を 80 分間加熱還流後、反応液に酢酸 (5.46 ml) を加え、更に 15 時間加熱還流した。更に、反応液に濃塩酸 (3 ml) を加え、1 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニートルエン) で精製し 5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.72 g, 28%) を固体として得た。

【0446】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.58 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 8.34 (1H, m), 8.40-8.41 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 324 ($M+H$) $^+$.

【0447】

2) 標題化合物

5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.71 g) のテトラヒドロフラン (34 ml) 懸濁液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (0.244 g) の水 (17 ml) 溶液を加え 100 分間攪拌した。反応液に 1N 塩酸水溶液 (5.82 ml) を加え中和後、水 (250 ml) を加えた。析出した固体を濾取することにより標題化合物 (1.15 g, 74%) を固体として得た。

【0448】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50-2.53 (6H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.48 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.39 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.87 (1H, s), 13.14 (1H, br s).

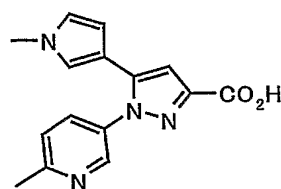
FAB-MS m/z : 296 ($M+H$) $^+$.

【0449】

[参考例 43] 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0450】

【化 53】



【0451】

1) 4-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル

3-アセチル-1-メチル-1H-ピロール (5.03 g)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液, 45 ml) 及びシュウ酸ジメチル (9.53 g) を用いて、参考例 36 の 3) と同様の方法で 4-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (6.52 g, 76%) を固体として得た。

【0452】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.72 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.60–6.66 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.37 (1H, s like).

FAB-MS m/z : 210 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0453】

2) 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

4-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (3.00 g) と参考例 31 の 5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン (2.00 g) のメタノール (80 ml) 溶液を 20 分間加熱還流した。空冷後、反応液に酢酸 (3.3 ml) を添加し 14 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン-クロロホルム) で精製し 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.96 g, 70%) を固体として得た。

【0454】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.85–5.92 (1H, m), 6.41–6.46 (1H, m), 6.48–6.53 (1H, m), 6.91 (1H, s like), 7.23 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.66–7.74 (1H, m), 8.53–8.60 (1H, m).

FAB-MS m/z : 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0455】

3) 標題化合物

1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.96 g) のメタノール (25 ml) と水 (15 ml) の懸濁溶液に、室温で水酸化リチウム一水和物 (0.475 g) を添加し 1.5 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣を 1 N 塩酸水溶液で中和し、析出した固体を濾取し標題化合物 (1.32 g, 47%) を得た。

【0456】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.56 (3H, s), 3.55 (3H, s), 5.72–5.76 (1H, m), 6.65–6.76 (2H, m), 6.87–6.90 (1H, m), 7.37–7.44 (1H, m), 7.76–7.81 (1H, m), 8.44–8.50 (1H, m).

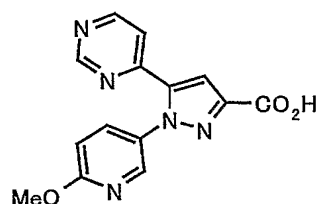
ESI-MS m/z : 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0457】

[参考例 44] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0458】

【化 54】



【0459】

1) 4-アセチル-2-メチルチオピリミジン

3, 3-ジメチルブタン-2-オン (25.15 g) と N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (126 ml) の混合物を外温 100℃ で 48 時間加熱撹拌した。空冷後、反応内に生成した低沸点成分を減圧下留去し、得られた残渣にメタノール (400 ml)、チオウレア (28.92 g) 及びナトリウムメトキシド (15.39 g) を加え 118 時間加熱還流した。空冷後、反応液にナトリウムメトキシド (10.26 g) を加え、氷冷下ヨウ化メチル (17.8 ml) を 5 分間で滴下後、室温で 5 時間撹拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に、3 N 塩酸水溶液 (400 ml) を加え室温で 15 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 4-アセチル-2-メチルチオピリミジン (26.34 g, 82%) を固体として得た。

【0460】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.51 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$) .

ESI-MS m/z : 169 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0461】

2) 4-(2-メチルチオ-4-ピリミジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル

アルゴン雰囲気下、4-アセチル-2-メチルチオピリミジン (197 mg)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液, 1.40 ml) 及びシュウ酸ジメチル (276 mg) とを用いて、参考例 36 の 3) と同様の方法で 4-(2-メチルチオ-4-ピリミジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル (294 mg, 98%) を固体として得た。

ESI-MS m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0462】

3) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-メチルチオ-4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

4-(2-メチルチオ-4-ピリミジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル (294 mg) と参考例 2 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (161 mg) を用いて、参考例 43 の 2) と同様の方法で 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-メチルチオ-4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (204 mg, 49%) を固体として得た。

【0463】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$) .

ESI-MS m/z : 358 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0464】

4) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-メチルチオ-4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (198 mg) のメタノール (25 ml) 溶液に、ラネーニッケル (過剰量、活性化してあるものを水とメタノールで洗浄して使用) を加え、封管中外温 120℃ で 16 時間撹拌した。空冷後、反応液にクロロホルムを加え不溶物を濾去し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (123 mg, 71%) を固体として得た。

【0465】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.98 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s).

ESI-MS m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0466】

5) 標題化合物

1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (122 mg) を用いて、参考例 9 の B 法) の 4) と同様の方法で標題化合物 (100 mg, 86%) を固体として得た。

【0467】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=5.4, 1.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 9.12 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$).

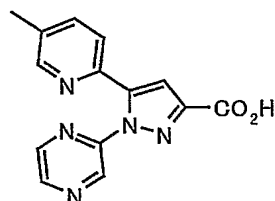
ESI-MS m/z : 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0468】

[参考例 45] 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0469】

【化 55】



【0470】

1) 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 33 の 2-ヒドラジノピラジン (2.363 g) と参考例 35 の 2) の 4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (5.04 g) のエタノール (100 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。空冷後、反応液に濃塩酸 (2.65 ml) を添加し 1 時間加熱還流した。空冷後、反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出した。更に水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン-クロロホルム) で精製し 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.336 g, 22%) をアモルファスとして得た。

【0471】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.34 (3H, s), 4.47 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.5

6 (1H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 8.21 (1H, br s), 8.28-8.32 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.02 (1H, d like, $J=1.5$ Hz).

FAB-MS m/z : 310 (M+H)⁺.

【0472】

2) 標題化合物

5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.470 g) のテトラヒドロフラン (20 ml)、エタノール (10 ml) と水 (5 ml) 混合溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (0.222 g) を添加し2.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を加え酸性 (pH 5-6) とし、クロロホルム-メタノール (15対1) 混合溶媒を加え分液し、更に水層をクロロホルム-メタノール (15対1) 混合溶媒で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (1.315 g, 98%) を固体として得た。

【0473】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.1, 1.0$ Hz), 8.24 (1H, br s), 8.29 (1H, t like, $J=2.4$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.04 (1H, s like).

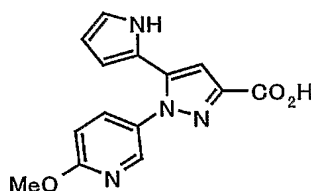
FAB-MS m/z : 282 (M+H)⁺.

【0474】

[参考例46] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0475】

【化56】



【0476】

ナトリウムエトキシド (1.63 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、氷冷下シュウ酸ジエチル (3.10 ml) と1-[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-1-エタノン (2.49 g) を加え室温で5時間攪拌した。この反応液に、参考例1の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩 (2.52 g) とエタノール (20 ml) を加え14.5時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.28 g, 72%) を油状物として得た。このエチルエステル体 (3.28 g) のエタノール (22 ml) 溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (22 ml) を加え室温で2日間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を加え生じた固体を濾取し標題化合物 (1.40 g, 68%) を固体として得た。

【0477】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.94 (3H, s), 5.49-5.51 (1H, m), 5.98-6.00 (1H, m), 6.87-6.89 (1H,

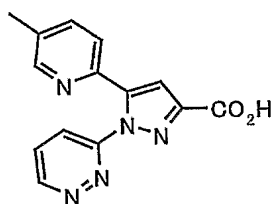
m), 6.98 (1H, dd, $J=8.8, 0.5$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.80 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=2.7, 0.5$ Hz), 11.39 (1H, br s).
ESI-MS m/z : 285 ($M+H$)⁺.

【0478】

[参考例47] 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0479】

【化57】



【0480】

1) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (3.44 g) と参考例35の2) の4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (5.56 g) のエタノール (60 ml) 溶液に、室温で濃塩酸 (1.2 ml) を添加し16時間加熱還流した。空冷後、反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、析出した固体を濾取し1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (4.48 g, 55%) を得た。

【0481】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.34 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=1.0, 7.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=1.0$ Hz).

FAB-MS m/z : 344 ($M+H$)⁺.

【0482】

2) 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.58 g) のエタノール (70 ml) 溶液に、室温で10%パラジウム-炭素 (1.27 g) とギ酸アンモニウム (2.615 g) を添加し75℃で1時間攪拌した。空冷後、不溶固体を濾別し濾液溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に水とクロロホルムを加え分液し、水層を更にクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.126 g, 49%) を固体として得た。

【0483】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.32 (3H, s), 4.47 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.51 (1H, d like, $J=8.0$ Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J=4.9, 8.5$ Hz), 8.07-8.13 (1H, m)

), 8.19 (1H, br), 9.12 (1H, dd, $J=2.5, 4.9$ Hz).
ESI-MS m/z : 310 ($M+H$)⁺.

【0484】

3) 標題化合物

5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.126 g) のテトラヒドロフラン (20 ml)、エタノール (10 ml) 及び水 (20 ml) 溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (0.173 g) を添加し2.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を加え酸性 (pH 5) とし、クロロホルム-メタノール (15対1) を加え分液した。更に水層をクロロホルム-メタノール (15対1) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (0.688 g, 69%) を固体として得た。

【0485】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.27 (3H, s), 7.37 (1H, s like), 7.67-7.79 (2H, m), 7.97 (1H, dd, $J=4.6, 8.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.14 (1H, br s), 9.29 (1H, d, $J=4.6$ Hz).

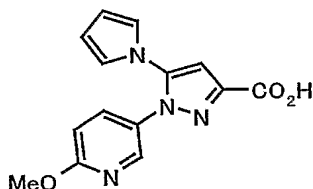
ESI-MS m/z : 282 ($M+H$)⁺.

【0486】

[参考例48] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0487】

【化58】



【0488】

1) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド (3.40 g) のtert-ブチルメチルエーテル (30 ml) 懸濁液に、室温でシュウ酸ジエチル (6.79 ml) をゆっくりと加え、60℃で10分間攪拌した。反応液にアセトニトリル (2.61 ml) をゆっくりと加え4時間加熱還流した。空冷後、生じた固体を濾取し1-シアノ-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペン-2-オールナトリウム塩 (6.17 g, 75%) を固体として得た。参考例2の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (5.00 g) のエタノール (100 ml) 溶液に、1M塩酸-エタノール溶液 (36.0 ml) と上記1-シアノ-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペン-2-オールナトリウム塩 (5.86 g) を加え16時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し5-アミノ-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (5.09 g, 54%) を固体として得た。この5-アミノピラゾール体 (2.62 g) の酢酸 (50 ml) 溶液に、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (1.94 ml) を加え3時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-

5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.92 g, 93%) を固体として得た。

【0489】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.28-6.30 (2H, m), 6.64-6.65 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 313 ($M+H$) $^+$.

【0490】

2) 標題化合物

1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.91 g) のエタノール (30 ml) とテトラヒドロフラン (15 ml) 混合溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (15.0 ml) を加え室温で3時間攪拌した。反応液を1N塩酸水溶液で酸性とし、酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し標題化合物 (2.96 g, 定量的) を固体として得た。

【0491】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.87 (3H, s), 6.21-6.22 (2H, m), 6.88-6.90 (3H, m), 7.02 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.9, 2.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

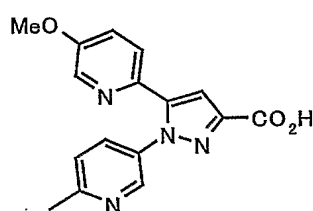
ESI-MS m/z : 285 ($M+H$) $^+$.

【0492】

[参考例49] 5-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0493】

【化59】



【0494】

1) 5-メトキシピリジン-2-カルボン酸N-メトキシ-N-メチルアミド

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (55% in oil, 12.6 g) のジメチルスルホキシド (100 ml) 懸濁液に、0℃冷却下5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン (30.0 g) のジメチルスルホキシド (200 ml) 溶液を20分間かけて滴下後、35分間攪拌した。同温で、反応液にヨウ化メチル (18.0 ml) を15分かけて滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し、5-メトキシ-2-メチルピリジン (18.7 g) を得た。この粗精製物 (18.7 g) のピリジン (187 ml) 溶液に、二酸化セレン (33.7 g) を加え62時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し、5-メトキシピリジン-2-カルボン酸 (19.1 g) を得た。得られた粗精製物 (19.1 g)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (16.3 g)、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩 (32.1 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (22.6 g) のジクロロメタン (250 ml) 懸濁

液に、0℃でトリエチルアミン(46.6 ml)を加え30分間攪拌後、室温で14時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製し5-メトキシピリジン-2-カルボン酸N-メトキシ-N-メチルアミド(15.3 g, 51%)を油状物として得た。

【0495】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.44 (3H, s), 3.79-3.84 (3H, m), 3.91 (3H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 197 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0496】

2) 1-(5-メトキシピリジン-2-イル)エタノン

アルゴン雰囲気下、5-メトキシピリジン-2-カルボン酸N-メトキシ-N-メチルアミド(15.3 g)とメチルリチウム(0.98 Mのジエチルエーテル溶液, 87.5 ml)とを用いて、参考例36の2)と同様の方法で1-(5-メトキシピリジン-2-イル)エタノン(5.41 g, 46%)を油状物として得た。

【0497】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.69 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.27 (1H, dd, $J=8.5, 2.9\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 152 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0498】

3) 4-(5-メトキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、ナトリウムエトキシド(4.86 g)のエタノール(54 ml)溶液に、室温でシュウ酸ジエチル(9.70 ml)を加えた後、反応液に1-(5-メトキシピリジン-2-イル)エタノン(5.40 g)のエタノール(54 ml)溶液を滴下した。室温で140分間攪拌後、反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し4-(5-メトキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(5.10 g, 57%)を固体として得た。

【0499】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.43 (3H, m), 3.96 (3H, s), 4.37-4.42 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$).
EI-MS m/z : 251 (M^+).

【0500】

4) 5-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

4-(5-メトキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(4.79 g)と参考例31の5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン(2.35 g)のエタノール(96 ml)溶液を1時間加熱還流後、反応液に酢酸(5.47 ml)を加え、更に63時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン-トルエン)で精製し5-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.49 g, 23%)を固体として得た。

【0501】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.44 (3H, m), 2.59 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.43-4.48 (2H, m), 7.16

-7.34 (4H, m), 7.71-7.73 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz).

FAB-MS m/z : 339 (M+H)⁺.

【0502】

5) 標題化合物

5-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.48 g) を用いて、参考例9のB法)の4)と同様の方法で標題化合物 (0.970 g, 71%) を固体として得た。

【0503】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.53 (3H, s), 3.84 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45-7.48 (1H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.7 Hz), 13.03 (1H, br s).

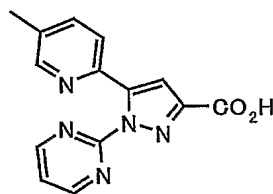
FAB-MS m/z : 311 (M+H)⁺.

【0504】

[参考例50] 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0505】

【化60】



【0506】

1) 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例352)の4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.14 g) と参考例34の2-ヒドラジノピリミジン (1.00 g) のエタノール (43 ml) 懸濁液に、室温で酢酸 (2.60 ml) を加え16時間加熱還流した。空冷後、濃塩酸 (2.9 ml) を加え更に110分間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン-トルエン) で精製し5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.22 g, 43%) を固体として得た。

【0507】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.34 (3H, s), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.22 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 8.21-8.22 (1H, m), 8.72 (2H, d, J = 4.9 Hz).

ESI-MS m/z : 309 (M⁺).

【0508】

2) 標題化合物

5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.21 g) のテトラヒドロフラン (24 ml) 溶液に

、室温で水酸化リチウム一水和物 (0.181 g) の水 (12 ml) 溶液を滴下し 3 時間攪拌した。反応液に、1 N 塩酸水溶液 (4.30 ml) を加え中和し、水とメタノールクロロホルム (1 対 10) 混合溶媒を加え分液し、有機層の溶媒を減圧下留去し得られた固体をジエチルエーテルで濾取することで標題化合物 (1.01 g, 92%) を固体として得た。

【0509】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.27 (3H, s), 7.31 (1H, s), 7.61–7.72 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.86 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 13.11 (1H, br s).

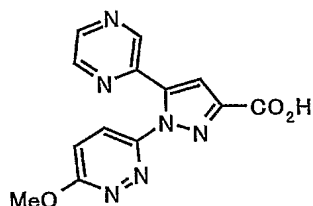
ESI-MS m/z : 281 (M^+).

【0510】

[参考例 51] 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0511】

【化 61】



【0512】

1) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

−78℃冷却下、1-(2-ピラジニル)-1-エタノン (6.10 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液, 55.0 ml) を加え 45 分間攪拌した。反応液にシュウ酸ジメチル (8.85 g) を加え 10 分間攪拌後、徐々に室温に戻しながら 2.5 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルと水を加え分液し、水層に 1 N 塩酸水溶液 (55 ml) を加え、更に食塩で飽和後、ジエチルエーテルで抽出した。更に、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 4-(2-ピラジニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (10.0 g, 96%) を固体として得た。このブタン酸メチルエステル体の粗精製物 (6.27 g) のメタノール (150 ml) 懸濁液に、3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (4.35 g) を加え 18.5 時間加熱還流した。更に、反応液に濃塩酸 (0.750 ml) を加え 2 時間加熱還流した。空冷後、反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にメタノールを加え、生じた固体を濾取し 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (5.74 g, 60%) を固体として得た。

【0513】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.02 (3H, s), 7.33 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.42 (1H, dd, $J=2.4, 1.5\text{ Hz}$), 8.57 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.90 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 317 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 319 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl].

【0514】

2) 標題化合物

1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (6.25 g) のメタノール (50 ml) とテトラヒドロフラン (100 ml) 懸濁液に、室温でナトリウムメトキシド (1.60 g) を加え 8 時間攪拌した。更に、反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (40.0 ml) を加え 19 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルと水を加えて分液し、水層を塩酸で酸性としジエチルエーテルで抽出した。更に、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にメタノールとジエチルエーテルを加え、生じた固体を濾取し標題化合物 (4.37 g, 74%) を固体として得た。

【0515】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.04 (3H, s), 7.51 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.55 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J=2.4, 1.5$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.07 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

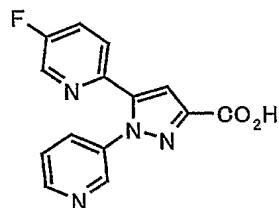
ESI-MS m/z : 299 ($M+H$) $^+$.

【0516】

[参考例 52] 5-(5-フルオロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0517】

【化 62】



【0518】

1) 5-(5-アミノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 41 の 4) の 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-4,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.205 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、濃塩酸 (0.59 ml) を加え 14 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧下留去し得られる残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、5-(5-アミノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (609 mg, 69%) を油状物として得た。

【0519】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.85 (2H, br s), 4.45 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=8.5, 2.9$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.35 (1H, ddd, $J=8.3, 4.9, 0.7$ Hz), 7.84 (1H, ddd, $J=8.3, 2.7, 1.5$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J=2.9, 0.5$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J=2.4, 0.5$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).

ESI-MS m/z : 310 ($M+H$) $^+$.

【0520】

2) 5-(5-フルオロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-

3-カルボン酸エチルエステル

5-(5-アミノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(604 mg)のエタノール(30 ml)溶液に、42%テトラフルオロホウ酸(15 ml)を加えた。反応液に0℃冷却下亜硝酸エチル(15%エタノール溶液, 3.9 ml)を加えて20分間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(200 ml)を注ぎ、デカントにてジエチルエーテルを除き粘稠性油状物を得た。この油状物にトルエン(50 ml)を加え、1時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られる残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られる残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し5-(5-フルオロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(282 mg, 46%)を固体として得た。

【0521】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.85 (2H, br s), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=8.5, 2.9\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, ddd, $J=8.3, 4.9, 0.7\text{ Hz}$), 7.84 (1H, ddd, $J=8.3, 2.7, 1.5\text{ Hz}$), 7.93 (1H, dd, $J=2.9, 0.5\text{ Hz}$), 8.53 (1H, dd, $J=2.4, 0.5\text{ Hz}$), 8.57 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0522】

3) 標題化合物

5-(5-フルオロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(282 mg)のエタノール(10 ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(2.7 ml)を加え2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られる残渣に水と1N塩酸水溶液(2.7 ml)を加えて析出する固体を濾取し、標題化合物(249 mg)を固体として得た。

【0523】

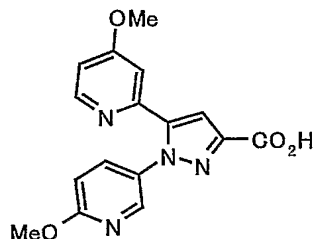
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.38 (1H, s), 7.50 (1H, dd, $J=8.3, 4.9\text{ Hz}$), 7.78-7.90 (3H, m), 8.41 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=4.9, 1.2\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0524】

[参考例53] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メトキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0525】

【化63】



【0526】

1) 4-メトキシピリジン-2-カルボニトリル

アルゴン雰囲気下、室温で4-メトキシピリジン-N-オキシド(8.0 g)のアセト

ニトリル (160 ml) 溶液に、トリエチルアミン (17.8 ml) を加え、トリメチルシリルシアニド (24.1 ml) を滴下し20分間攪拌後、更に14時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し4-メトキシピリジン-2-カルボニトリル (1.57 g, 18%) を固体として得た。

【0527】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 7.00-7.02 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 134 (M^+).

【0528】

2) 1-(4-メトキシ-2-ピリジル) エタノン

アルゴン雰囲気下、4-メトキシピリジン-2-カルボニトリル (1.56 g) のテトラヒドロフラン (31 ml) 溶液に、 -78°C にて臭化メチルマグネシウム (0.93 M) のテトラヒドロフラン溶液、13.8 ml) を滴下し15分攪拌した。 0°C で15分間、更に室温で5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(4-メトキシ-2-ピリジル) エタノン (1.30 g, 73%) を固体として得た。

【0529】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.72 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.97-6.99 (1H, m), 7.57-7.58 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m).

ESI-MS m/z : 152 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0530】

3) 4-(4-メトキシ-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル

1-(4-メトキシ-2-ピリジル) エタノン (1.28 g) としゅう酸ジエチル (2.30 ml) とを用いて、参考例3と同様の方法で4-(4-メトキシ-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (0.713 g, 33%) を固体として得た。

【0531】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.43 (3H, m), 3.96 (3H, s), 4.37-4.42 (2H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 251 (M^+).

【0532】

4) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メトキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

4-(4-メトキシ-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (0.691 g) と参考例2の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (0.383 g) とを用いて、参考例4と同様の方法で1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メトキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.473 g, 49%) を固体として得た。

【0533】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.44 (3H, m), 3.82 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.43-4.48 (2H, m), 6.75-6.78 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s).

), 7.68 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=5.6$ Hz).
 FAB-MS m/z : 355 ($M+H$)⁺.

【0534】

5) 標題化合物

1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メトキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.416 g) のメタノール (6.3 ml) とテトラヒドロフラン (6.3 ml) 混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.23 ml) を加え5時間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液 (2.23 ml) を加えて中和後、水とクロロホルムを加えて分液した。更に、水層をクロロホルムで2回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧留去し標題化合物 (0.353 g, 92%) を固体として得た。

【0535】

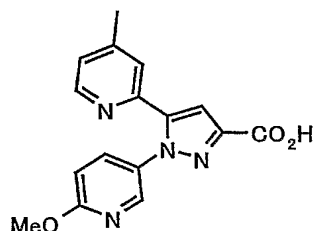
¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.69-7.72 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 13.05 (1H, br).
 FAB-MS m/z : 327 ($M+H$)⁺.

【0536】

[参考例54] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0537】

【化64】



【0538】

1) 4-メチルピリジン-2-カルボニトリル

4-メチルピリジン-N-オキシド (6.00 g) を用いて、参考例53の1)と同様の方法で4-メチルピリジン-2-カルボニトリル (4.65 g, 72%) を固体として得た。

【0539】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s), 7.33-7.35 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz).
 EI-MS m/z : 118 (M^+).

【0540】

2) 1-(4-メチル-2-ピリジル)エタノン

上記4-メチルピリジン-2-カルボニトリル (4.46 g) を用いて、参考例53の2)と同様の方法で1-(4-メチル-2-ピリジル)エタノン (4.38 g, 86%) を油状物として得た。

【0541】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 2.72 (3H, s), 7.28-7.29 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

EI-MS m/z : 135 (M^+).

【0542】

3) 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル
ナトリウムエトキシド (2.22 g) のエタノール (22 ml) 溶液にシュウ酸ジエチル (4.42 ml) を加え 10 分間攪拌後、上記 1-(4-メチル-2-ピリジル) エタノン (2.20 g) のエタノール (22 ml) 溶液を加え室温で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層に飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.84 g, 74%) を油状物として得た。

【0543】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.34-7.35 (1H, m), 7.52 (1H, br), 8.01 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 235 (M^+).

【0544】

4) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.83 g) と参考例 2 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (1.67 g) を用いて、参考例 8 の 2) と同様の方法で 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.66 g, 41%) を固体として得た。

【0545】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.34 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05-7.06 (1H, m), 7.23-7.24 (2H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 338 (M^+).

【0546】

5) 標題化合物

上記 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル) ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.04 g) を用いて、参考例 9 の B 法) の 4) と同様の方法で標題化合物 (0.944 g, 99%) を固体として得た。

【0547】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.43 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.17-7.19 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.68-7.71 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.27-8.30 (1H, m), 13.04 (1H, br).

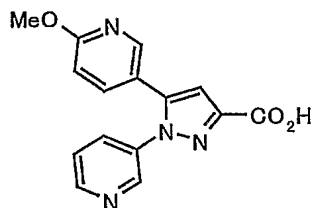
EI-MS m/z : 310 (M^+).

【0548】

[参考例 55] 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0549】

【化 65】



【0550】

1) 3-アセチル-6-メトキシピリジン

6-メトキシニコチン酸メチルエステル (20.07 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (140 ml) を添加し 16 時間攪拌した。反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に 1 N 塩酸水溶液を加え酸性 (pH 4) とし、析出した固体を濾取し 6-メトキシニコチン酸 (15.12 g, 82%) を得た (ESI-MS m/z : 154 (M+H)⁺)。得られた 6-メトキシニコチン酸 (15.0 g) のジクロロメタン (600 ml) 溶液に、室温で N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (11.5 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (41.0 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14.5 g) 及びトリエチルアミン (54 ml) を加え 16 時間攪拌した。反応液に水とジクロロメタンを加え分液し、更に水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン-クロロホルム) で精製し 6-メトキシニコチン酸 N-メトキシ-N-メチルアミド (19.2 g, 定量的) を油状物として得た (ESI-MS m/z : 197 (M+H)⁺)。この 6-メトキシニコチン酸 N-メトキシ-N-メチルアミド (19.21 g) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に、-78℃ 冷却下メチルリチウム (0.98 M のジエチルエーテル溶液, 135 ml) を 30 分間で滴下後、更に 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び酢酸エチルを加え分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し標題化合物 (10.86 g, 73%) を得た。

【0551】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.57 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 8.78 (1H, d, J=2.5 Hz).

ESI-MS m/z : 152 (M+H)⁺.

【0552】

2) 4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル [A法]

3-アセチル-6-メトキシピリジン (0.309 g) とシュウ酸ジメチル (0.484 g) のメタノール (15 ml) 溶液に、室温でナトリウムメトキシド (0.229 g) を添加し 1.5 時間攪拌し、更に、45℃ で 20 時間攪拌した。空冷後、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、クロロホルムと水に溶解させ、1 N 塩酸水溶液で酸性とし分液した。更に水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (0.294 g, 61%) を固体として得た。

【0553】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.94 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.5 Hz).

).

ESI-MS m/z : 238 (M+H)⁺.

[B法]

3-アセチル-6-メトキシピリジン (0.321 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (6.0 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (55%, 0.185 g) を添加し25分攪拌した。反応液に、0℃でシュウ酸ジメチル (0.498 g) を添加し室温で1時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層を1N塩酸水溶液で酸性 (pH 4) とし、酢酸エチルで抽出した。更に水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル (0.504 g, 定量的) を固体として得た。

【0554】

3) 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル (6.80 g) のメタノール (120 ml) 溶液に、室温で参考例32の3-ヒドラジノピリジン (3.45 g) を添加し30分間加熱還流した。空冷後、酢酸 (6.5 ml) を添加し14時間加熱還流した。空冷後、反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とクロロホルムを加えた後、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し分液した。更に、水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン-クロロホルム) で精製し5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (4.53 g, 51%) を油状物として得た。

【0555】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.99 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.71 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.06 (1H, s), 7.32-7.35 (2H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.62 (1H, dd, J=2.4, 4.8 Hz).

FAB-MS m/z : 311 (M+H)⁺.

【0556】

4) 標題化合物

5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (4.89 g) のテトラヒドロフラン (30 ml)、メタノール (15 ml) 及び水 (30 ml) 溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (0.730 g) を添加し1.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣を1N塩酸水溶液で酸性 (pH 6-5) とし、析出した固体を濾取し標題化合物 (3.278 g, 70%) を得た。

【0557】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.86 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.52-7.60 (2H, m), 7.83-7.91 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.64 (1H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

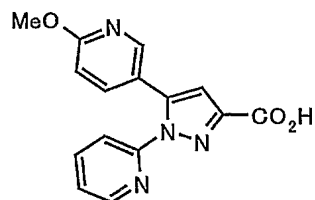
ESI-MS m/z : 297 (M+H)⁺.

【0558】

[参考例56] 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0559】

【化 6 6】



【0560】

1) 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

参考例 55 の 2) の 4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (0.869 g) と 2-ヒドラジノピリジン (0.628 g) とを用いて、参考例 55 の 3) と同様の方法で 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.464 g, 41%) を油状物質として得た。

【0561】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.70 (1H, d like, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.46 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d like, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.81-7.88 (1H, m), 8.12 (1H, d like, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.32-8.36 (1H, m).
ESI-MS m/z : 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0562】

2) 標題化合物

5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.464 g) と水酸化リチウム-水和物 (70.2 mg) を用いて、参考例 55 の 4) と同様の方法で 標題化合物 (0.133 g, 29%) を固体として得た。

【0563】

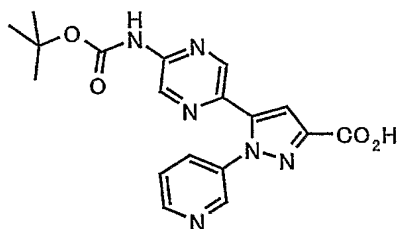
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.85 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.46-7.57 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.07 (1H, dt, $J=8.1, 2.0\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.34-8.37 (1H, m).
ESI-MS m/z : 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0564】

[参考例 57] 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0565】

【化 6 7】



【0566】

1) 5-(5-カルボキシ-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール

ルー 3-カルボン酸エチルエステル

参考例 36 の 4) の 5- (5-メチル-2-ピラジニル) -1- (3-ピリジル) -1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.55 g) のピリジン (51 ml) 溶液に、室温で二酸化セレン (3.66 g) を加え、67 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し 5- (5-カルボキシ-2-ピラジニル) -1- (3-ピリジル) -1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.51 g, 90%) を得た。

【0567】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.34-1.37 (3 H, m), 4.36-4.41 (2 H, m), 7.54 (1 H, dd, $J=8.2, 4.8$ Hz), 7.84 (1 H, s), 7.92-7.94 (1 H, m), 8.65-8.68 (2 H, m), 8.90-8.91 (1 H, m), 9.24-9.25 (1 H, m).
FAB-MS m/z : 340 (M+H) $^+$.

【0568】

2) 5- [5- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-ピラジニル] -1- (3-ピリジル) -1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

5- (5-カルボキシ-2-ピラジニル) -1- (3-ピリジル) -1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (5.34 g) の 1, 4-ジオキサン (107 ml) 懸濁液に、室温でトリエチルアミン (2.41 ml)、ジフェニルホスホリルアジド (3.73 ml) 及び tert-ブタノール (3.31 ml) を加え 100°C で 20 分間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し 5- [5- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-ピラジニル] -1- (3-ピリジル) -1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (4.63 g, 72%) を固体として得た。

【0569】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.42-1.46 (3 H, m), 1.53 (9 H, s), 4.45-4.50 (2 H, m), 7.29 (1 H, d, $J=0.5$ Hz), 7.37-7.44 (2 H, m), 7.82-7.85 (1 H, m), 8.35-8.36 (1 H, m), 8.56 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.63 (1 H, dd, $J=4.9, 1.2$ Hz), 9.13 (1 H, d, $J=1.2$ Hz).
ESI-MS m/z : 411 (M+H) $^+$.

【0570】

3) 標題化合物

5- [5- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-ピラジニル] -1- (3-ピリジル) -1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.336 g) のメタノール (6.7 ml) とテトラヒドロフラン (6.7 ml) 混合懸濁液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.05 ml) を加え 3 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液 (2.05 ml) を加え中和し、水とメタノール-クロロホルム (1対10) を加え分液し、有機層の溶媒を減圧下留去し標題化合物 (0.286 g, 91%) を固体として得た。

【0571】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.47 (9 H, s), 7.45 (1 H, s), 7.51 (1 H, dd, $J=8.2, 4.8$ Hz), 7.83-7.86 (1 H, m), 8.57 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.61-8.62 (1 H, m), 8.68 (1 H, m), 8.81 (1 H, m), 10.38 (1 H, s), 13.13 (1 H, br s).
EI-MS m/z : 382 (M $^+$).

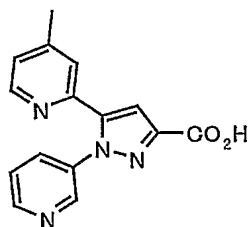
【0572】

[参考例 58] 5- (4-メチル-2-ピリジル) -1- (3-ピリジル) -1 H-ピラ

ゾールー 3-カルボン酸

【0573】

【化68】



【0574】

1) 5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例54の3)の4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(1.70g)と参考例32の3-ヒドラジノピリジン(1.2g)とを用いて、参考例35の3)と同様の方法で5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.27g, 57%)を得た。

【0575】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.08\text{Hz}$), 2.37 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.08\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.37 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, m).

ESI-MS m/z : 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0576】

2) 標題化合物

5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.27g)と1N水酸化ナトリウム水溶液(6.18ml)とを用いて、参考例53の5)と同様の方法で標題化合物(375mg, 32%)を得た。

【0577】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.34 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=5.01\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J=8.18, 4.76\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, ddd, $J=8.18, 2.44, 1.34\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=5.01\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J=4.76, 1.34\text{Hz}$).

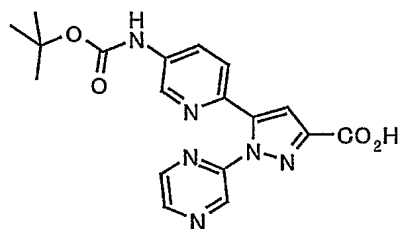
ESI-MS m/z : 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0578】

[参考例59] 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0579】

【化69】



【0580】

1) 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例41の3)の4-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(1.009g)と参考例33の2-ヒドラジノピラジン(330mg)のエタノール(30ml)溶液を88時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製後、更にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(590mg, 47%)をアモルファスとして得た。

【0581】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.43(3H, t, J=7.1Hz), 1.52(9H, s), 4.47(2H, q, J=7.1Hz), 6.55(1H, br s), 7.21(1H, s), 7.51(1H, d, J=8.5Hz), 8.01-8.08(1H, br m), 8.20(1H, dd, J=2.7, 0.5Hz), 8.29(1H, dd, J=2.7, 1.5Hz), 8.56(1H, d, J=2.7Hz), 9.02(1H, dd, J=1.5, 0.5Hz).

ESI-MSm/z: 411 (M+H)⁺.

【0582】

2) 標題化合物

上記5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(589mg)のエタノール(10ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(4.30ml)を加え2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水を加え、更に5%クエン酸水溶液を加え酸性とし、析出した固体を濾取し、標題化合物(441mg, 80%)を得た。

【0583】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.48(9H, s), 7.31(1H, s), 7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.34(1H, d, J=2.4Hz), 8.49(1H, dd, J=2.4, 1.5Hz), 8.74(1H, d, J=2.4Hz), 8.95(1H, d, J=1.5Hz), 9.68(1H, br s).

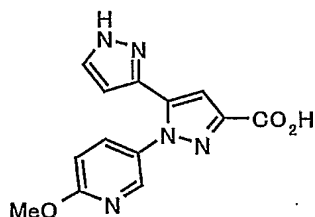
ESI-MSm/z: 383 (M+H)⁺.

【0584】

[参考例60] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0585】

【化 70】



【0586】

1) 1- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -1-エタノン

1- (1H-ピラゾール-5-イル) -1-エタノン塩酸塩 (2.93 g) のピリジン (60 ml) 溶液に、塩化4-メチルベンゼンスルホニル (5.72 g) を加え3.5時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと水を加え分液し、有機層を1N塩酸水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をメタノール、ジエチルエーテル及びヘキサンから固化し1- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -1-エタノン (1.89 g, 35%) を得た。更に、母液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をメタノール、ジエチルエーテル及びヘキサンから固化し1- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -1-エタノン (2.09 g, 39%) を得た。

【0587】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.45 (3H, s), 2.57 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.36-7.38 (2H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0588】

2) 1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

-78℃冷却下、1- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -1-エタノン (3.97 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 懸濁液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0Mのテトラヒドロフラン溶液, 16.5 ml) を加え35分間攪拌した。反応液にシュウ酸ジエチル (3.05 ml) を加え15分間攪拌後、徐々に室温に戻しながら3.5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルと水を加え分液し、水層に1N塩酸水溶液を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。更に、水層を酢酸エチルで抽出し有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にジクロロメタンを加え、生じた固体を濾去後、母液溶媒を減圧下留去し4- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (5.08 g, 92%) を油状物として得た。このブタン酸エチルエステル体 (5.08 g) と参考例2の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (1.93 g) のエタノール (70 ml) 溶液を14.5時間加熱還流した。空冷後、反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- {1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.58 g, 39%) をアモルファスとして得た。

【0589】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.24 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0590】

3) 標題化合物

1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.58g) を用いて、参考例48の2)と同様の方法で標題化合物 (1.33g, 84%) を固体として得た。

【0591】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.92 (3H, s), 6.29 (1H, br s), 6.94 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.24-8.25 (1H, m), 13.09 (1H, br s).

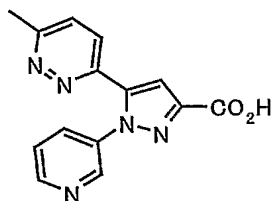
ESI-MS m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0592】

[参考例61] 5-(6-メチル-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0593】

【化71】



【0594】

1) 3-アセチル-6-メチルピリダジン

6-メチル-3-ピリダジニルカルボニトリル (6.00g) のジエチルエーテル (100ml) とベンゼン (20ml) 混合溶液に、 -15°C 冷却下ヨウ化メチルマグネシウム (2.0Mのジエチルエーテル溶液, 30ml) を滴下し1.5時間攪拌した。反応液に、1N塩酸水溶液 (60ml) を加え15分間攪拌後分液した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性としジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し3-アセチル-6-メチルピリダジン (4.84g, 71%) を固体として得た。

【0595】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.82 (3H, s), 2.88 (3H, s), 7.47 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

LC-MS m/z : 137 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0596】

2) 4-(6-メチル-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル
3-アセチル-6-メチルピリダジン (4.03g) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に、 -78°C でリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0Mのテトラヒ

ドロフラン溶液, 33 ml) を添加し 1 時間攪拌した。反応液に -78°C でシュウ酸ジメチル (7.0 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を添加後、 0°C で 2 時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層を 1 N 塩酸水溶液で酸性 ($\text{pH } 4$) とし、クロロホルムで抽出した。更に水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 4-(6-メチル-3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル (5.42 g, 82%) を固体として得た。

【0597】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.47 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$) .

$\text{ESI-MS } m/z$: 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

【0598】

3) 5-(6-メチル-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

4-(6-メチル-3-ピリダジニル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル (5.42 g) のメタノール (140 ml) 溶液に、室温で参考例 32 の 3-ヒドラジノピリジン (3.00 g) を添加し 30 分間加熱還流した。空冷後、酢酸 (5.6 ml) を添加し 14 時間加熱還流した。更に、濃塩酸 (1.2 ml) を加え 24 時間加熱還流した。空冷後、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を注加し液性を $\text{pH } 4$ とし、反応溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にクロロホルムと水を加え分液し、更に水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 5-(6-メチル-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.98 g, 41%) を固体として得た。

【0599】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.73 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.32-7.43 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.86-7.92 (1H, m), 8.53 (1H, d like, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$) .

$\text{FAB-MS } m/z$: 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

【0600】

4) 標題化合物

5-(6-メチル-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.98 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) とメタノール (100 ml) 混合懸濁液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) を添加後 40°C で 6 時間攪拌した。空冷後、1 N 塩酸水溶液で酸性 ($\text{pH } 4$) とし、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にジエチルエーテルを添加し、析出した固体を濾取し標題化合物 (2.84 g, 定量的) を固体として得た。

【0601】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.61 (3H, s), 7.50-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.85-7.92 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d like, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=3.4, 1.5\text{ Hz}$) .

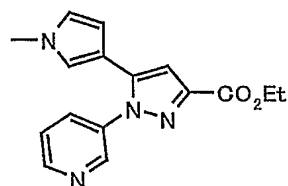
$\text{FAB-MS } m/z$: 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

【0602】

[参考例 62] 5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【0603】

【化72】



【0604】

3-アセチル-1-メチルピロール (1.20 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、 -78°C 冷却下リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液, 11.1 ml) を滴下した。反応液を30分攪拌後、シュウ酸ジエチル (2.06 ml) を滴下し、室温まで昇温後、室温で1時間攪拌した。反応液に参考例32の3-ヒドラジノピリジン (1.30 g)、酢酸 (635 μl)、及びエタノール (50 ml) を加え16時間加熱還流した。空冷後、反応液に3-ヒドラジノピリジン (650 mg) を追加し、3時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 (0.60 ml) を加え24時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、水 (50 ml)、及び酢酸エチル (100 ml) を加え、水層を食塩で飽和させた後分液した。更に水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (747 mg, 25%) を固体として得た。

【0605】

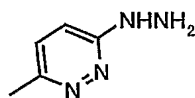
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.59 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.88 (1H, dd, $J=2.7, 2.0\text{ Hz}$), 6.43 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, t, $J=2.7\text{ Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=8.2, 4.8\text{ Hz}$), 7.85 (1H, ddd, $J=8.2, 2.4, 1.7\text{ Hz}$), 8.65 (1H, dd, $J=4.8, 1.7\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).
EI-MS m/z : 296 (M^+).

【0606】

[参考例63] 3-ヒドラジノ-6-メチルピリダジン

【0607】

【化73】



【0608】

3-クロロ-6-メチルピリジン (3.00 g) のエタノール (45 ml) 懸濁液に、ヒドラジン-水和物 (45 ml) を加え2.5時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-水 (7対3対1) の下層混合溶媒) で精製し標題化合物 (2.35 g, 81%) を固体として得た。

【0609】

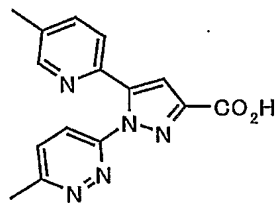
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.39 (3H, s), 4.20 (2H, br), 6.94 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.64 (1H, br).
ESI-MS m/z : 125 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0610】

[参考例 64] 1-(6-メチル-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0611】

【化74】



【0612】

1) 1-(6-メチル-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 35 の 2) の 4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.54 g) と参考例 63 の 3-ヒドラジノ-6-メチルピリダジン (1.87 g) のエタノール (71 ml) 溶液に、室温で酢酸 (4.31 ml) を加え 15 時間加熱還流した。更に、反応液に濃塩酸 (4.7 ml) を加え 3 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) で精製し 1-(6-メチル-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.13 g, 23%) を固体として得た。

【0613】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.44 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.72 (3H, s), 4.43-4.48 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.46-7.56 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, m).

EI-MS m/z : 323 (M^+).

【0614】

2) 標題化合物

1-(6-メチル-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.12 g) を用いて、参考例 9 の B 法) の 4) と同様の方法で標題化合物 (0.759 g, 74%) を固体として得た。

【0615】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.27 (3H, s), 2.67 (3H, s), 7.32 (1H, s), 7.64-7.69 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.15-8.16 (1H, m), 13.16 (1H, s).

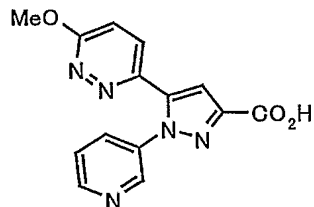
EI-MS m/z : 295 (M^+).

【0616】

[参考例 65] 5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0617】

【化 75】



【0618】

1) 3-メトキシピリダジン

水素雰囲気下、室温で3-クロロ-6-メトキシピリダジン (30.0 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (wet., 3.12 g) を加え17時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し3-メトキシピリダジン (16.3 g, 71%) を油状物として得た。

【0619】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.14 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=4.5, 4.4\text{ Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$).

【0620】

2) 3-メトキシピリダジン-1-オキシド

3-メトキシピリダジン (16.2 g) のジクロロメタン (300 ml) 溶液に、室温で過酸化m-クロロベンゾイル (44.0 g) を加え16時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム (9.27 g) の水 (100 ml) 溶液を加えて15分間攪拌した。更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下で留去し3-メトキシピリダジン-1-オキシド (15.8 g, 85%) を固体として得た。

【0621】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.02 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.5, 5.9\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

【0622】

3) 6-シアノ-3-メトキシピリダジン

3-メトキシピリダジン-1-オキシド (9.89 g) 及びジメチル硫酸 (9.45 ml) の混合物を80℃で1時間攪拌した。空冷後、反応液に1,4-ジオキサン (100 ml) を加え、0℃でシアン化カリウム (8.77 g) の水 (30 ml) 溶液を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげクロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し6-シアノ-3-メトキシピリダジン (8.74 g, 72%) を固体として得た。

【0623】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.24 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

【0624】

4) 3-アセチル-6-メトキシピリダジン

6-シアノ-3-メトキシピリダジン (5.61 g) のジエチルエーテル (100 ml) とベンゼン (20 ml) 混合溶液に、-10℃冷却下ヨウ化メチルマグネシウム (0.84 Mのジエチルエーテル溶液, 60 ml) を徐々に滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応液に0℃で1N塩酸水溶液を加え酸性 (pH 4) とし分液した。水層を飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液で弱アルカリ性 (pH 9) とした後、ジクロロメタンで抽出した。更に水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 3-アセチル-6-メトキシピリダジン (3.82 g, 61%) を固体として得た。

【0625】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.82 (3H, s), 4.23 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$) .

FAB-MS m/z : 153 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0626】

5) 4-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル

3-アセチル-6-メトキシピリダジン (3.82 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、 -78°C でリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液、27 ml) を添加し 1 時間攪拌した。反応液に -78°C でシュウ酸ジメチル (5.9 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を添加後、 0°C で 2 時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層を 1 N 塩酸水溶液で酸性 (pH 4) としクロロホルムで抽出した。更に水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 4-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (5.38 g, 90%) を固体として得た。

【0627】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 4.26 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$) .

ESI-MS m/z : 239 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0628】

6) 5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

4-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (5.38 g) のメタノール (150 ml) 溶液に、室温で参考例 32 の 3-ヒドラジノピリジン (2.82 g) を添加し 45 分加熱還流した。反応液に酢酸 (5.2 ml) を添加し 14 時間加熱還流した。空冷後、反応液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、反応液溶媒を減圧留去した。得られた残渣にクロロホルムと水を加え分液し、更に水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.348 g, 5.0%) を固体として得た。また、同じ溶媒で溶出した第二画分溶媒を減圧下留去し 5-ヒドロキシ-5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (3.11 g, 44%) をアモルファスとして得た。

[5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル:

【0629】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.37-7.46 (2H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.54 (1H, d like, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.63 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$) .

FAB-MS m/z : 312 ($M+H$)⁺.

5-ヒドロキシ-5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル:

ESI-MS m/z : 330 ($M+H$)⁺.]

得られた5-ヒドロキシ-5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(2.88g)のジクロロメタン(80ml)溶液に、室温でトリエチルアミン(3.04ml)、塩化メタンスルホニル(1.35ml)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.111g)を添加し2.5時間攪拌した。反応液にメタノールを添加した後、クロロホルムと水を注加し分液した。更に水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン-クロロホルム)で精製し5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1.558g, 57%)を固体として得た。

【0630】

7) 標題化合物

5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(0.399g)のテトラヒドロフラン(5ml)、メタノール(10ml)及び水(5ml)混合溶液に、水酸化リチウム水和物(62mg)を添加し、40℃で1時間攪拌した。空冷後、反応液を1N塩酸水溶液で中和し、反応液の溶媒を減圧下留去し得られた残渣に1規定塩酸水溶液を注加し酸性(pH4)とし、析出した固体を濾取し標題化合物(0.303g, 80%)を固体として得た。

【0631】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 4.00(3H, s), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.49(1H, s), 7.53(1H, dd, J=4.8, 7.8Hz), 7.86-7.91(1H, m), 7.99(1H, d like, J=9.3Hz), 8.60(1H, d, J=2.0Hz), 8.64(1H, d like, J=4.8Hz).

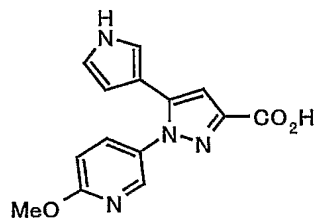
FAB-MS m/z : 298 ($M+H$)⁺.

【0632】

[参考例66] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0633】

【化76】



【0634】

1-[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-1-エタノン(10.7g)とシュウ酸ジエチル(8.60ml)、及びリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0Mのテトラヒドロフラン溶液, 46.3ml)とを用いて、参考例36の3)と同様の方法で4-[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(12.4g)を固体として得た。このブタン酸エチルエステル体(4.00g)のエタノール(50ml)溶液に、参考例2の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン(1.90g)と酢酸(3.91ml)を室温に加え、終夜加熱還流した。更に、反応液に濃塩酸(1.00ml)を加え6日間加熱還流した

。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣に、室温でエタノール (50 ml) と水酸化ナトリウム (816 mg) を加え、3 時間攪拌した。更に反応液に水 (20 ml) を加え終夜攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと水を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製し、1-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-5-(1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (210 mg, 5%) を得た。

【0635】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.44 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.98 (3 H, s), 4.45 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 6.04-6.09 (1 H, m), 6.57-6.60 (1 H, m), 6.73-6.76 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J=0.7$ Hz), 7.66 (1 H, ddd, $J=8.8, 2.7, 0.7$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 8.34 (1 H, br s).

FAB-MS m/z : 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

また、分液操作の時の水層から析出した固体を濾取し、標題化合物 (1.60, 41%) を得た。

【0636】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.89 (3 H, d, $J=1.5$ Hz), 5.82 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 6.53 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 6.61 (1 H, s), 6.66-6.73 (1 H, m), 6.88 (1 H, dd, $J=8.8, 1.0$ Hz), 7.70 (1 H, ddd, $J=8.7, 1.5, 1.5$ Hz), 8.16-8.20 (1 H, m), 11.14 (1 H, s).

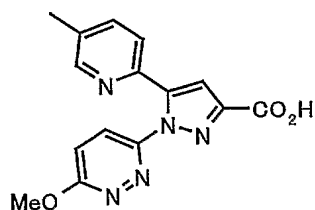
FAB-MS m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0637】

[参考例 67] 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0638】

【化 77】



【0639】

1) 4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステルナトリウムメトキシド (4.74 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、室温でシュウ酸ジメチル (10.4 g) を加え 5 分間攪拌した。反応液に室温で、参考例 35 の 1) の 1-(5-メチル-2-ピリジル)-1-エタノン (5.93 g) を加え 5 時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層を 1 N 塩酸水溶液で酸性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (7.31 g, 75%) を固体として得た。

【0640】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 7.58 (1 H, br), 7.70 (1 H, dd, $J=8.06, 1.83$ Hz)

), 8.08 (1H, d, J=8.06 Hz), 8.54 (1H, d, J=1.22 Hz).

【0641】

2) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

4-(5-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (3.34 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (2.6 g) を加え1.5時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 (3 ml) を加え、更に4時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (4.08 g, 82%) を固体として得た。

【0642】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.33 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.91 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.91 Hz), 8.22 (1H, s).

ESI-MS m/z: 330 (M+H)⁺.

【0643】

3) 標題化合物

ナトリウムメトキシド (1.3 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、室温で1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (4.08 g) を加え69時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルと水を加え分液後、水層に1N塩酸水溶液を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (3.0 g, 78%) を固体として得た。

【0644】

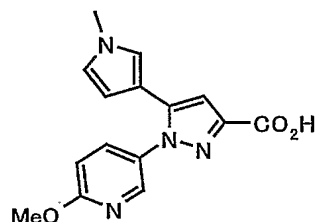
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.15 (1H, d, J=9.28 Hz), 7.23 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=7.93 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.93 Hz), 7.96 (1H, d, J=9.28 Hz), 8.32 (1H, s).

【0645】

[参考例68] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0646】

【化78】



【0647】

1) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

3-アセチル-1-メチルピロール (1.2 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-78℃冷却下リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液, 11.1 ml) を滴下し30分間攪拌した。反応液にシュウ酸ジエチル

(2.06 ml) を滴下後、室温で1時間攪拌した。反応液に、参考例2の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (2.50 g) と酢酸 (0.6 ml) 及びエタノール (50 ml) を加え、18時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.45 g, 73%) を油状物として得た。

【0648】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.20\text{ Hz}$), 3.59 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.20\text{ Hz}$), 5.91 (1H, dd, $J=2.81, 1.83\text{ Hz}$), 6.41 (1H, t, $J=1.95\text{ Hz}$), 6.51 (1H, t, $J=2.32\text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J=8.79, 2.69\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.32\text{ Hz}$).

【0649】

2) 標題化合物

1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.45 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 懸濁溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を加え16時間攪拌した。更に反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え3.5時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液後、水層を塩酸酸性としクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.53 g, 68%) を固体として得た。

【0650】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.54 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.78 (1H, dd, $J=2.69, 1.83\text{ Hz}$), 6.68 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=8.89, 2.69\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.69\text{ Hz}$), 12.81 (1H, br).

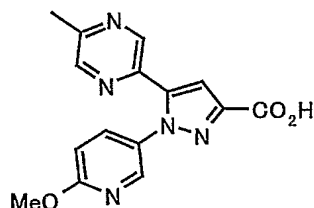
EI-MS m/z : 299 (M^+).

【0651】

[参考例69] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0652】

【化79】



【0653】

1) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例36の3)の4-(5-メチル-2-ピラジニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (7.32 g) と参考例2の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (4.31 g) とを用いて、参考例49の4)と同様の方法で、1-(6-メトキシ-3-ピ

リジル) - 5 - (5-メチル-2-ピラジニル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (4.80 g, 46%) を固体として得た。

【0654】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.45 (3H, m), 2.57 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.44-4.49 (2H, m), 6.79 (1H, dd, $J=8.8, 0.7\text{ Hz}$), 7.33 (1H, s), 7.68 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.10-8.11 (1H, m), 8.36 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 340 ($M+H$) $^+$.

【0655】

2) 標題化合物

1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.79 g) を用いて、参考例9のB法の4)と同様の方法で、標題化合物 (1.43 g, 87%) を固体として得た。

【0656】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.41 (1H, m), 8.85 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 13.12 (1H, br s).

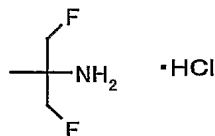
FAB-MS m/z : 312 ($M+H$) $^+$.

【0657】

[参考例70] 2-アミノ-1-フルオロ-2-(フルオロメチル)プロパン塩酸塩

【0658】

【化80】



【0659】

1) 塩化3, 3'-ジクロロピバロイル

3, 3'-ジクロロピバリル (49.95 g) の塩化チオニル (70 ml) 溶液を4時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣を減圧蒸留 [bp 82-90°C (15-16 mmHg)] で精製し塩化3, 3'-ジクロロピバロイル (37.36 g, 68%) を得た。

【0660】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (3H, s), 3.80 (2H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 3.92 (2H, d, $J=11.7\text{ Hz}$).

【0661】

2) フッ化3, 3'-ジフルオロピバロイル

塩化3, 3'-ジクロロピバロイル (15.0 g) とフッ化カリウム (spray dried, 20.0 g) のスルホラン (50 ml) 溶液を200°Cで5.5時間攪拌した。90°Cまで空冷した後、トルエン (30 ml) を加え常圧蒸留 (bp 105-113°C) で精製し、フッ化3, 3'-ジフルオロピバロイル (トルエン中に19%含有、19.34 g) を得た。

【0662】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 4.58-4.64 (2H, m), 4.70 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$).

【0663】

3) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、フッ化3, 3'-ジフルオロピバロイル (トルエン溶液, 19.3 g) とトリメチルシリルアジド (2.99 ml) のトルエン (30 ml) 溶液を80℃で終夜攪拌した。空冷後、反応液に濃塩酸 (5 ml) を加え60℃で1時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をメタノール-ジエチルエーテルで固体とし、標題化合物 (354 mg, 16%) を得た。

【0664】

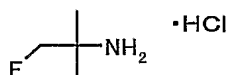
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.36 (3H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 4.51-4.68 (4H, m).

【0665】

[参考例71] 2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン塩酸塩

【0666】

【化81】



【0667】

1) N-ベンジル-2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (10.0 g)、ベンズアルデヒド (11.98 ml)、及びp-トルエンスルホン酸 (10 mg) のベンゼン (300 ml) 溶液を、ディーンシュターク脱水装置を用いて4時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をメタノール (200 ml) に溶解し、氷冷下でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (8.89 g) を加え1.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール-アンモニア水) で精製し、N-ベンジル-2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (10.36 g, 52%) を固体として得た。

【0668】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (6H, s), 1.86 (2H, br s), 3.35 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.30 (5H, s).

【0669】

2) 3-ベンジル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3-オキサチアゾール-2-オキシド

N-ベンジル-2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (3.32 g) とジイソプロピルエチルアミン (12.6 ml) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、-20℃冷却下塩化チオニル (1.49 ml) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を7分間かけて滴下した後、45分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、3-ベンジル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3-オキサチアゾール-2-オキシド (3.91 g, 94%) を固体として得た。

【0670】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, s), 1.45 (3H, s), 4.15 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.26-7.42 (5H, m).

【0671】

3) 3-ベンジル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3-オキサチアゾール-2-ジオキシド

3-ベンジル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3-オキサチアゾール-2-オキシド (1.92 g) と塩化ルテニウム水和物 (5 mg) のアセトニトリル (30 ml) と水 (30 ml) の混合溶液に、室温で過ヨウ素酸ナトリウム (2.73 g) を加え3日間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、3-ベンジル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3-オキサチアゾール-2-ジオキシド (1.934 g, 94%) を油状物として得た。

【0672】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 4.26 (4H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.26-7.44 (5H, m).

【0673】

4) N-ベンジル-2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン

3-ベンジル-4, 4-ジメチル-1, 2, 3-オキサチアゾール-2-ジオキシド (1.91 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でフッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 15.8 ml) を加え3時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去し得られた残渣をジエチルエーテル (30 ml) に溶解し、この反応液に室温で20%硫酸水溶液 (10 ml) を加え終夜攪拌した。反応液を氷冷下、炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加え中和後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-ベンジル-2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン (700 mg, 49%) を油状物として得た。

【0674】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (6H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 1.39 (1H, s), 3.73 (2H, s), 4.26 (2H, d, $J=47.9\text{ Hz}$), 7.21-7.37 (5H, m).

【0675】

5) 標題化合物

N-ベンジル-2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン (690 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50 mg) と濃塩酸 (1 ml) を加え、水素 (3.5 気圧) 雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液に、更に10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え水素 (4.0 気圧) 雰囲気下50℃で6.5時間攪拌した。空冷後、反応液をセライトを用いて濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (506 mg, 定量) を固体として得た。

【0676】

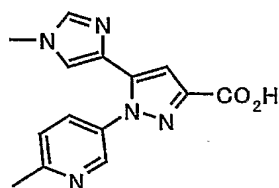
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.37 (6H, s), 4.42 (2H, d, $J=37.2\text{ Hz}$).

【0677】

[参考例72] 5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0678】

【化82】



【0679】

1) 4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

4-アセチル-1-メチル-1H-イミダゾール (0.75 g) とシユウ酸ジエチル (1.64 ml, 12.08 mmol) とを用いて、参考例 36 の 3) と同様の方法で 4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.122 g, 83%) を固体として得た。

【0680】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.37 (3H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.70 (1H, s).

ESI-MS m/z : 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0681】

2) 5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.12 g) と参考例 31 の 5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン (676 mg) の 1N 塩酸-エタノール (40 ml) 溶液を 45 分間加熱還流した。空冷後、クロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し 5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (705 mg, 45%) を固体として得た。

【0682】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.63 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.64 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.78 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

【0683】

3) 標題化合物

5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (694 mg) と水酸化リチウム-水和物 (112 mg) とを用いて、参考例 42 の 5) と同様の方法で標題化合物 (444 mg, 70%) を固体として得た。

【0684】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.54 (3H, s), 3.61 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.77 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

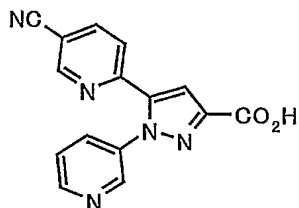
ESI-MS m/z : 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0685】

[参考例 73] 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0686】

【化 83】



【0687】

A法)

1) 5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例18の2)の5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(4.63g)のエタノール(46ml)と酢酸エチル(46ml)溶液に、10%パラジウム-炭素(4.63g)を加え、水素存在下室温で6時間攪拌した。反応液より触媒を濾別後、濾液溶媒を減圧下留去し5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(3.48g, 97%)を固体として得た。

【0688】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.20-7.25 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.76-7.79 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.58-8.60 (1H, m), 10.31 (1H, br s).

FAB-MS m/z : 311 ($M+H$) $^+$.

【0689】

2) 1-(3-ピリジル)-5-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(3.47g)のジクロロメタン(69ml)とピリジン(23ml)混合溶液に、室温で無水トリフルオロメタンスルホン酸(2.26ml)を滴下後、85分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製し1-(3-ピリジル)-5-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(4.95g, 定量的)を固体として得た。

【0690】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 1.42-1.45 (3H, m), 4.45-4.50 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.38-7.42 (1H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.65 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$).

FAB-MS m/z : 443 ($M+H$) $^+$.

【0691】

3) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、シアン化トリ n-ブチルスズ(14.1g)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19.4g)の1,2-ジクロロエタン(133ml)懸濁液を2時間加熱還流した。反応液に1-(3-ピリジル)-5-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エ

チルエステル (4.94 g) の 1, 2-ジクロロエタン (109 ml) 溶液を滴下後、13 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えセライトを用いて濾過し、得られた濾液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得た。得られたエチルエステル体のテトラヒドロフラン (87 ml) 懸濁液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (0.470 g) の水 (43 ml) 溶液を滴下後、40 分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。水層に 1N 塩酸水溶液 (11.2 ml) を加え中和後、メタノール-クロロホルム (1対10) 混合溶媒を加え分液し、有機層の溶媒を減圧下留去し標題化合物 (2.52 g, 77%) を固体として得た。

【0692】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.50-7.54 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.85-7.87 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 8.41-8.44 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.80-8.81 (1H, m), 13.23 (1H, s).

FAB-MS m/z : 292 (M+H) $^+$.

B法)

【0693】

1) 2-アセチル-5-シアノピリジン

3-シアノピリジン (3.12 g)、ピルビン酸 (6.23 ml) 及び硝酸銀 (1.27 g) のジクロロメタン (150 ml) と水 (150 ml) 混合液に、室温下ペルオキシ二硫酸アンモニウム (10.3 g) を徐々に加えた。反応液を氷冷下、硫酸 (3.2 ml) を徐々に添加し、40℃で1.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、ジクロロメタンを加え抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 2-アセチル-5-シアノピリジン (903 mg, 21%) を固体として得た。

【0694】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 2.75 (3H, s), 8.13-8.16 (2H, m), 8.95 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$).

【0695】

2) 4-(5-シアノ-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル

2-アセチル-5-シアノピリジン (900 mg) とシュウ酸ジエチル (1.67 ml) とを用いて、参考例36の3)と同様の方法で4-(5-シアノ-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.188 g, 78%) を固体として得た。

【0696】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.42 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=8.2, 2.1\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.98 (1H, s).

【0697】

3) 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

4-(5-シアノ-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.72 g) と参考例32の3-ヒドラジノピリジン (0.92 g) とを用いて、参考例72の2)と同様の方法で5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.01 g, 45%) を固体として得た。

。

【0698】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.48 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.41-7.43 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.67-8.68 (2H, m).

【0699】

4) 標題化合物

5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (5.69 g) と水酸化リチウム-水和物 (823 mg) とを用いて参考例 72 の 3) と同様の方法で標題化合物 (5.19 g, 定量的) を固体として得た。

【0700】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.53 (1H, dd, $J=8.1, 4.9\text{ Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.44 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

【0701】

[参考例 74] 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (参考例 24 の 3) の別途合成

1) 4-(4-シアノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、4-アセチルベンズニトリル (1.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、 -78°C でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液, 14.1 ml) を 10 分間で滴下後、更に 30 分間攪拌した。反応液にシュウ酸ジエチル (1.41 ml) を滴下後、10 分間攪拌した。更に室温で 0.5 時間攪拌後、反応液に 1 N 塩酸水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 4-(4-シアノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.7 g, 定量的) を固体として得た。

【0702】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.42 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=8.30\text{ Hz}$).

$\text{EI-MS } m/z$: 245 (M^+).

【0703】

2) 標題化合物

上記 4-(4-シアノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.0 g) と参考例 32 の 3-ヒドラジノピリジン (2.46 g) のエタノール (300 ml) 溶液に、酢酸 (2.16 ml) を 16 時間加熱還流した。空冷後、反応液に濃塩酸 (1.5 ml) を加え、更に 0.5 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (2.15 g, 55%) を固体として得た。

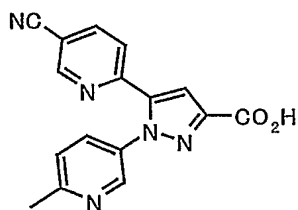
$\text{EI-MS } m/z$: 318 (M^+).

【0704】

[参考例 75] 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0705】

【化 8 4】



【0706】

1) 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 14 の 3) の 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.62 g) と参考例 31 の 5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン (0.986 g) を用いて、参考例 9 の 4) と同様の方法で 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.74 g, 52%) を固体として得た。

【0707】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.60 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.10 (2H, s), 7.19-7.42 (9H, m), 7.72 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0708】

2) 5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.73 g) のエタノール (34 ml) と酢酸エチル (34 ml) 混合溶液に、10%パラジウム-炭素 (1.73 g) を加え、室温で水素ガス存在下 3.5 時間攪拌した。反応液を濾別し、得られた濾液の溶媒を減圧下留去し 5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.28 g, 95%) を固体として得た。

【0709】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.33 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.18-7.25 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.64-7.67 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.31 (1H, s).
FAB-MS m/z : 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0710】

3) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.27 g) のジクロロメタン (25 ml) とピリジン (8.3 ml) 混合溶液に、室温で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.791 ml) を滴下後、1 時間攪拌した。更に、反応液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.791 ml) を滴下し 1 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(5-トリフルオロメタンスルホンオキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.

77 g, 99%) を固体として得た。

【0711】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42–1.45 (3H, m), 2.63 (3H, s), 4.44–4.50 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.55–7.57 (1H, m), 7.65–7.70 (2H, m), 8.43–8.45 (2H, m).

FAB-MS m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

アルゴン雰囲気下、シアニ化トリ n-ブチルスズ (4.88 g) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6.68 g) の 1, 2-ジクロロエタン (48 ml) 懸濁液を 2 時間加熱還流した。反応液に上記 1- (6-メチル-3-ピリジル) -5- (5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.76 g) の 1, 2-ジクロロエタン (39 ml) 溶液を滴下し、80℃で 23 時間撹拌した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えセライトを用いて濾過し、得られた濾液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し、5- (5-シアノ-2-ピリジル) -1- (6-メチル-3-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.07 g) を得た。得られたエチルエステル体のテトラヒドロフラン (41 ml) 懸濁液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (0.162 g) の水 (21 ml) 溶液を滴下後、1.5 時間撹拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。水層に 1N 塩酸水溶液 (3.86 ml) を加え中和後、析出した固体を濾取し、標題化合物 (0.750 g, 64%) を固体として得た。

【0712】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.54 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.71–7.73 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.40–8.43 (2H, m), 8.84 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 13.20 (1H, br s).

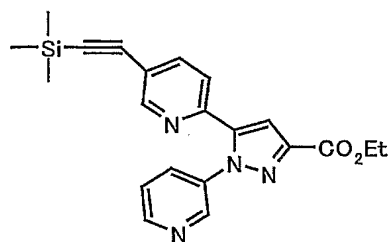
FAB-MS m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0713】

[参考例 76] 1- (3-ピリジル) -5- {5- [2- (トリメチルシリル) エチニル] -2-ピリジル} -1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【0714】

【化 85】



【0715】

参考例 73 の 2) の 1- (3-ピリジル) -5- (5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.85 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 及びトリエチルアミン (3.6 ml) の混合溶液に、室温でトリメチルシリルアセチレン (0.630 ml) を加え 15 分間撹拌した。反応液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (58.7 mg) を加え、60℃で 1.5 日間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、標題化合物

(0.470 g, 28%) を固体として得た。

【0716】

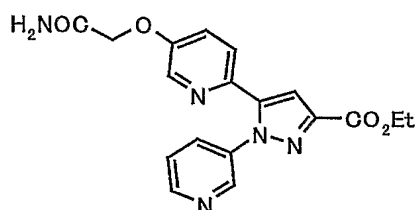
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.25 (9H, s), 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.47 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.35-7.41 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J=8.1, 2.0\text{ Hz}$), 7.78-7.81 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.61 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0717】

[参考例 77] 5-(5-カルバモイルメチルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【0718】

【化 86】



【0719】

参考例 73 の 1) の 5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.310 g)、2-クロロアセトアミド (0.112 g)、及び炭酸カリウム (0.415 g) のアセトン (25 ml) 懸濁液を 3.5 日間加熱還流した。空冷後、反応液に、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、更に水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去した。更に分液時の水層を合わせ減圧下留去し得られた残渣にエタノールを加え、不溶物を濾過後、溶媒を減圧下留去した。それぞれの残渣を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (0.240 g, 65%) を固体として得た。

【0720】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.47 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.54 (2H, s), 5.63 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 7.23 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.3, 5.1\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.85-7.89 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.60 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$).

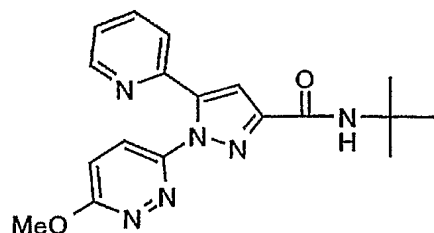
ESI-MS m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0721】

[実施例 1] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0722】

【化 87】



【0723】

参考例 9 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.250 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.177 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.125 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、tert-ブチルアミン (0.0967 ml) 及びトリエチルアミン (0.129 ml) を加え室温で 43 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し標題化合物 (0.185 g, 63%) を固体として得た。

【0724】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 4.12 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.18-7.21 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.59-7.61 (1H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 8.35-8.37 (1H, m).

EI-MS m/z : 352 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ として

理論値: C, 61.35; H, 5.72; N, 23.85.

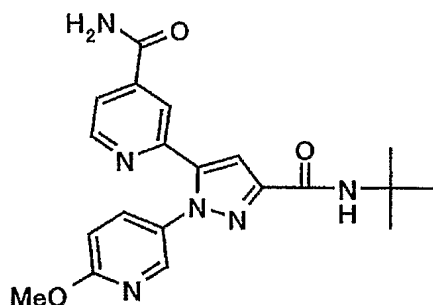
実測値: C, 61.19; H, 5.48; N, 23.70.

【0725】

[実施例 2] N-tert-ブチル-5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0726】

【化 88】



【0727】

参考例 20 の 5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (286 mg) と水酸化リチウム-水和物 (99.2 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml)、エタノール (20 ml)、及び水 (20 ml) 懸濁液を室温で 18 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に 1 規定塩酸水溶液 (1.56 ml) を加えた後、反応溶媒を減圧下留去し 5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H

ーピラゾールー3-カルボン酸リチウム塩の粗生成物を得た。このカルボン酸リチウム塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (286mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液に、室温でtert-ブチルアミン (0.278ml) と1-エチル- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (358mg) を加え40時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと水を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し標題化合物 (255mg, 76%) を個体として得た。

【0728】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41 (9H, s), 3.89 (3H, s), 6.88 (1H, dd, $J=8.8, 0.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, br s), 7.70 (1H, dd, $J=5.0, 1.6\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.79 (1H, br s), 8.15-8.15 (1H, m), 8.19 (1H, dd, $J=2.7, 0.5\text{Hz}$), 8.30 (1H, br s), 8.54 (1H, dd, $J=5.1, 0.7\text{Hz}$).

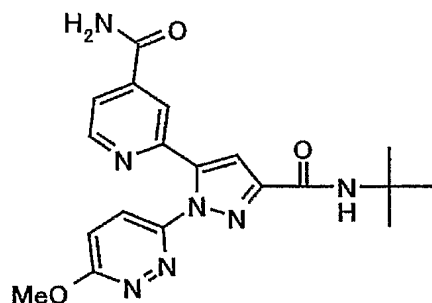
ESI-MS m/z : 395 ($M+H$) $^+$.

【0729】

[実施例3] N-tert-ブチル-5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0730】

【化89】



【0731】

参考例30の4)の5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (29mg) のテトラヒドロフラン (4ml) と水 (1ml) 混合溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (6mg) を加え1.5時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸水溶液 (0.07ml) を加えた後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣とtert-ブチルアミン (51 μ l) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (10mg, 30%) を得た。

【0732】

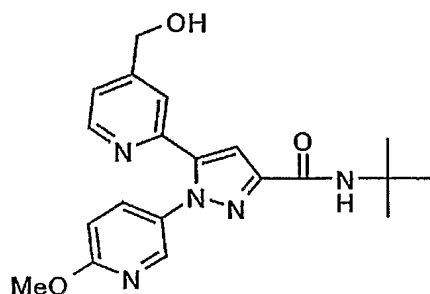
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 1.49 (9H, s), 4.11 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=9.38\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=5.01, 1.71\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=9.38\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=1.71\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=5.01\text{Hz}$).
FAB-MS m/z : 396 ($M+H$) $^+$.

【0733】

[実施例4] N-tert-ブチル-5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0734】

【化 90】



【0735】

参考例 29 の 5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (232 mg) と tert-ブチルアミン (0.3 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (13 mg, 5%) を固体として得た。

【0736】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.95 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 6.86 (1H, br), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=5.01\text{ Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J=8.79, 2.56\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.56\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=5.01\text{ Hz}$).

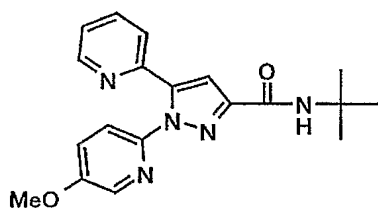
FAB-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0737】

[実施例 5] N-tert-ブチル-1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0738】

【化 91】



【0739】

参考例 8 の 1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.250 g) と tert-ブチルアミン (0.194 ml) を用い、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.154 g, 51%) を固体として得た。

【0740】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.89 (3H, s), 6.87 (1H, br s), 7.16-7.20 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J=8.8, 3.2\text{ Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.41-8.42 (1H, m).

EI-MS m/z : 351 (M^+).

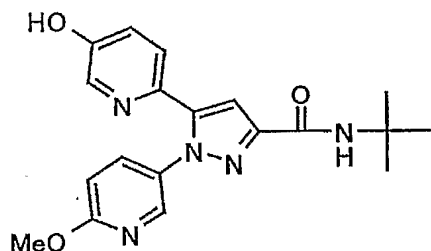
【0741】

[実施例 6] N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(6-

ーメトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0742】

【化92】

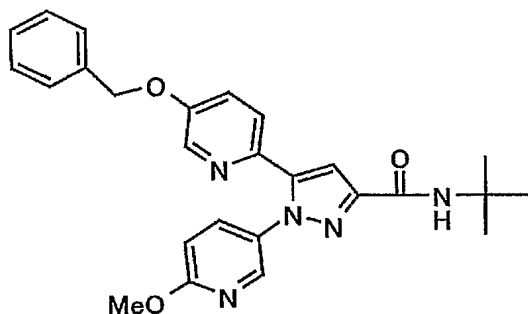


【0743】

1) N-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0744】

【化93】



【0745】

参考例14の5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.203 g) と tert-ブチルアミン (0.105 ml) を用いて、実施例1と同様の方法で N-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.195 g, 84%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.96 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 6.82 (1H, s), 7.11-7.12 (1H, m), 7.23-7.41 (7H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.23-8.24 (1H, m).

EI-MS m/z : 457 (M^+).

【0746】

2) 標題化合物

上記 N-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.190 g) のメタノール (3.8 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (50% wet, 0.19 g) を加え水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し標題化合物 (0.115 g, 75%) を固体として得た。

【0747】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.94 (3H, s),

s), 6.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (1H, br s), 7.05 (1H, s), 7.16-7.26 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.11 (2H, m), 8.91 (1H, br s).

EI-MS m/z: 367 (M⁺).

元素分析: C₁₉H₂₁N₅O₃ · 0.25 H₂Oとして

理論値: C, 61.36; H, 5.83; N, 18.83.

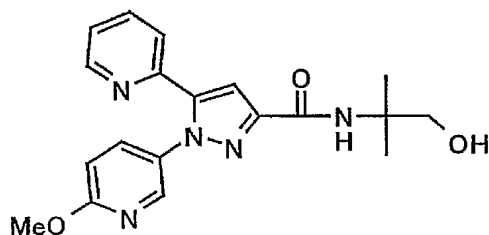
実測値: C, 61.35; H, 5.65; N, 18.74.

【0748】

【実施例7】 N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0749】

【化94】



【0750】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(200mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.195g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.137g)と1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミン(67mg)のジクロロメタン(10ml)溶液に、トリエチルアミン(0.3ml)を加え室温で24時間攪拌した。反応液に、水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し標題化合物(180mg, 66%)を固体として得た。

【0751】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (6H, s), 3.72 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.90 (1H, t, J=6.1 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.03 (1H, br s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=7.8, 0.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.47-8.50 (1H, m).

EI-MS m/z: 367 (M⁺).

元素分析: C₁₉H₂₁N₅O₃ · 0.25 H₂Oとして

理論値: C, 61.36; H, 5.83; N, 18.83.

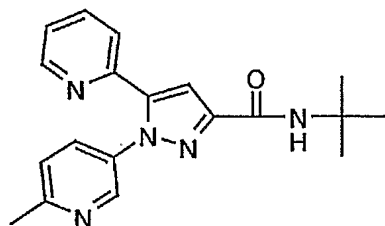
実測値: C, 61.52; H, 5.56; N, 18.95.

【0752】

【実施例8】 N-tert-ブチル-1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0753】

【化 9 5】



【0754】

参考例 12 の 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.236 g) のテトラヒドロフラン (2 ml)、エタノール (0.5 ml)、及び水 (1 ml) の混合溶液に、室温で水酸化リチウム一水和物 (40.7 mg) を加え 1 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (0.070 ml) を加えた後、反応溶媒を減圧下留去し 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸のリチウム塩を得た。これ以上の精製をせず、次の反応に供した。

得られたカルボン酸のリチウム塩を N, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) に溶解し、室温で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.166 g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.229 g), 及び tert-ブチルアミン (0.241 ml) を加え 3 日間攪拌した。反応液に水とクロロホルム-メタノール (15 対 1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (0.137 g, 54%) をアモルファスとして得た。

【0755】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.60 (3H, s), 6.84 (1H, br), 7.18-7.30 (3H, m), 7.47 (1H, d like, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.1, 2.7\text{ Hz}$), 7.72 (1H, t like, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.45-8.55 (1H, m).

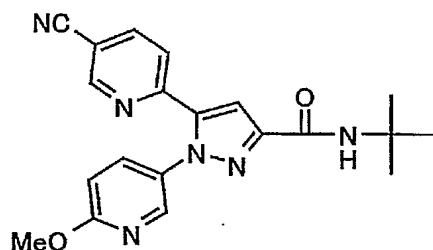
ESI-MS m/z : 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0756】

[実施例 9] N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0757】

【化 9 6】



【0758】

1) トリフルオロメタンスルホン酸 6-[5-tert-ブチルカルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル
アルゴン雰囲気下、実施例 6 の N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシ-2-ピ

リジル) - 1 - (6-メトキシ-2-ピリジル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.47 g) とピリジン (1.79 ml) のジクロロメタン (49 ml) 溶液に、室温で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.24 ml) を滴下し1時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製しトリフルオロメタンスルホン酸体 (2.83 g, 84%) を固体として得た。

【0759】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.97 (3H, s), 6.79 (1H, dd, $J=8.8, 0.7$ Hz), 6.81 (1H, br s), 7.25-7.27 (1H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

EI-MS m/z : 499 (M^+).

【0760】

2) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、室温でシアン化トリ-*n*-ブチルスズ (5.62 g) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7.70 g) の1, 2-ジクロロエタン (61 ml) 懸濁液を2時間加熱還流し、空冷後、上記トリフルオロメタンスルホン酸6-[5-tert-ブチルカルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル (2.22 g) の1, 2-ジクロロエタン (50 ml) 溶液を滴下し、更に、22時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌し、反応液をセライトを用いて濾過し得られた濾液にクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し標題化合物 (1.50 g, 90%) を固体として得た。

【0761】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.97 (3H, s), 6.79-6.81 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.57-7.60 (2H, m), 7.95-7.97 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

EI-MS m/z : 376 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$ として

理論値: C, 63.82; H, 5.36; N, 22.33.

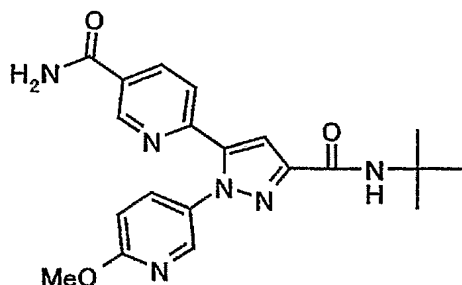
実測値: C, 63.76; H, 5.32; N, 22.36.

【0762】

[実施例10] N-tert-ブチル-5-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0763】

【化97】

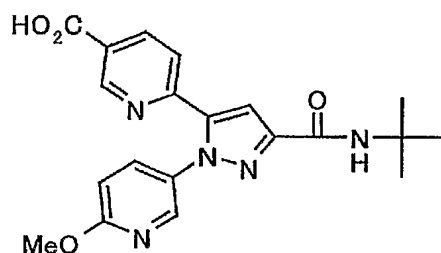


【0764】

1) 6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]ニコチン酸

【0765】

【化98】



【0766】

実施例9のN-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.70g)のメタノール(14ml)とテトラヒドロフラン(14ml)混合溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム(9.30ml)を加え7時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、水層に1規定塩酸水溶液を加え酸性とした後、クロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]ニコチン酸(0.572g, 78%)を固体として得た。

【0767】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.32-8.35 (1H, m), 9.08 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

EI-MS m/z : 395 (M^+).

【0768】

2) 標題化合物

上記6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]ニコチン酸(0.250g)と塩化アンモニウム(0.169g)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(0.116g, 47%)を固体として得た。

【0769】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.96 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.52-7.54 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.19-8.21 (1H, m), 8.90 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

EI-MS m/z : 394 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$ として

理論値: C, 60.90; H, 5.62; N, 21.31.

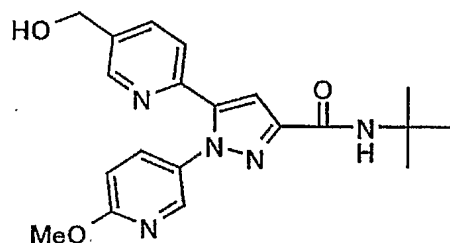
実測値: C, 60.74; H, 5.62; N, 21.18.

【0770】

[実施例11] N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0771】

【化99】



【0772】

アルゴン雰囲気下、実施例10の1)の6-[5-tert-ブチルカルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]ニコチン酸(0.245g)のテトラヒドロフラン(4.9ml)溶液に、室温でボラン-硫化ジメチル錯体(0.141ml)を滴下し、2時間攪拌した。更に、ボラン-硫化ジメチル錯体(0.282ml)を加え4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルム-メタノール(10対1)混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し標題化合物(94.0mg, 39%)を固体として得た。

【0773】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.94 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, br s), 7.14 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

FAB-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.53; H, 6.20; N, 17.94.

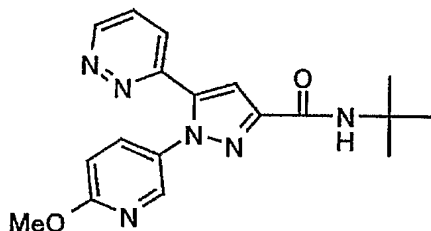
実測値: C, 61.75; H, 6.30; N, 17.79.

【0774】

[実施例12] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0775】

【化100】



【0776】

参考例13の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸リチウム塩(162mg)とtert-ブチルアミン(112 μ l)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(81mg, 40%)を固体として得た。

【0777】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.95 (3H, s), 6.80 (1H, dd, $J=8.8, 0.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, br s), 7.33 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J=8.5, 4.9\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=2.7, 0.5\text{Hz}$), 9.12 (1H, dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$).

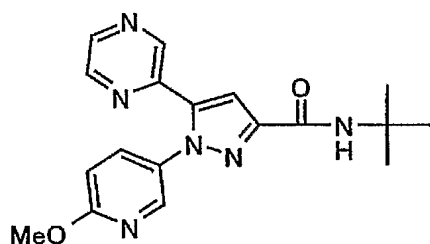
ESI-MS m/z : 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0778】

[実施例13] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0779】

【化101】



【0780】

参考例22の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.232g) と tert-ブチルアミン (0.148mL) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (141mg, 49%) をアモルファスとして得た。

【0781】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, br s), 7.33 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.44 (1H, dd, $J=2.4, 1.7\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

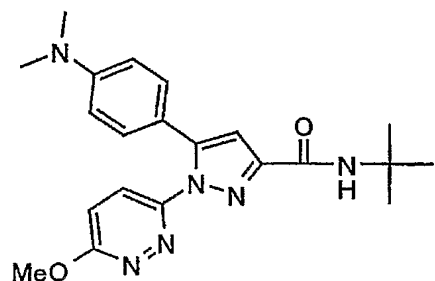
ESI-MS m/z : 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0782】

[実施例14] N-tert-ブチル-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0783】

【化102】



【0784】

参考例10の5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダ

ジニル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (203 mg) と *tert*-ブチルアミン (126 μ l) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (202 mg, 84%) を固体として得た。

【0785】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.96 (6H, s), 4.17 (3H, s), 6.62 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.89 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 395 ($M+H$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63.22; H, 6.69; N, 21.06.

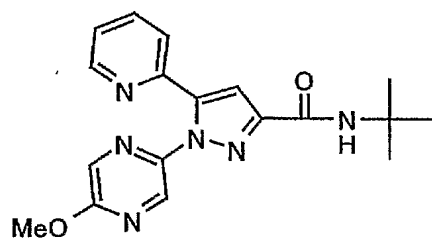
実測値: C, 63.33; H, 6.42; N, 20.94.

【0786】

[実施例 15] *N-tert*-ブチル-1-(5-メトキシ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0787】

【化103】



【0788】

参考例 11 の 1-(5-メトキシ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.227 g) と *tert*-ブチルアミン (0.160 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.197 g, 73%) を固体として得た。

【0789】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 4.03 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.18-7.21 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.55-7.57 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.37-8.38 (1H, m).

ESI-MS m/z : 352 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ として

理論値: C, 61.35; H, 5.72; N, 23.85.

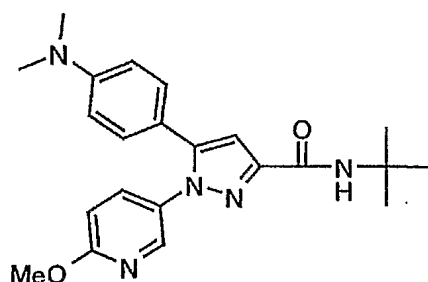
実測値: C, 61.27; H, 5.68; N, 23.98.

【0790】

[実施例 16] *N-tert*-ブチル-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0791】

【化104】



【0792】

参考例17の5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(253mg)とtert-ブチルアミン(126 μ l)を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(226mg, 76%)を固体として得た。

【0793】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.96 (6H, s), 3.95 (3H, s), 6.62 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, br s), 6.90 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ として

理論値: C, 67.15; H, 6.92; N, 17.80.

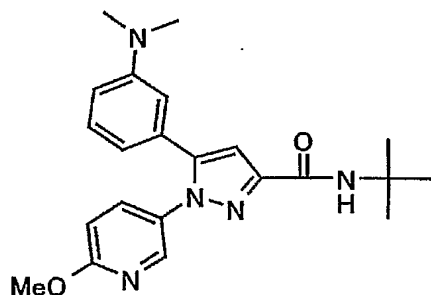
実測値: C, 66.96; H, 6.90; N, 17.87.

【0794】

[実施例17] N-tert-ブチル-5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0795】

【化105】



【0796】

参考例15の5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(264mg)とtert-ブチルアミン(0.139ml)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(194mg, 62%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.87 (6H, s), 3.94 (3H, s), 6.46-6.49 (1H, m), 6.56-6.57 (1H, m), 6.68 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.15 (1H, s).

H, dd, $J=8.3, 7.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

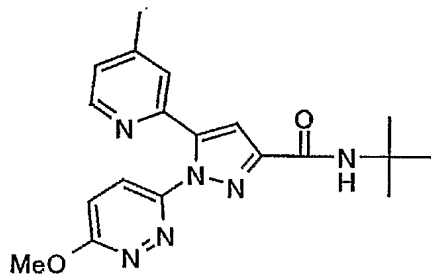
ESI-MS m/z : 394 (M+H)⁺.

【0797】

[実施例 18] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0798】

【化106】



【0799】

参考例 17 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (560 mg) と tert-ブチルアミン (167 μ l) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (340 mg, 52%) を固体として得た。

【0800】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.39 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.85 (1H, br), 7.02 (1H, d, $J=5.00$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=9.28$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=9.28$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=5.00$ Hz).

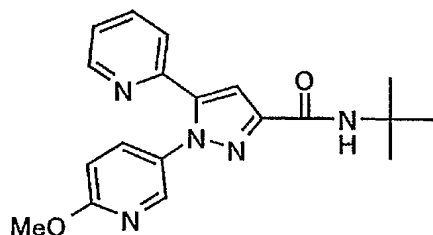
FAB-MS m/z : 367 (M+H)⁺.

【0801】

[実施例 19] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0802】

【化107】



【0803】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (880 mg) と tert-ブチルアミン (217 mg) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (850 mg, 81%) を固体として得た。

【0804】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 3.96 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.84 (1H, br s), 7.18

7.24 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=6.8$, 1.9 Hz), 7.70-7.73 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.47 (1H, m).

EI-MS m/z : 351 (M^+).

元素分析: $C_{19}H_{21}N_5O_2$ として

理論値: C, 64.94; H, 6.02; N, 19.93.

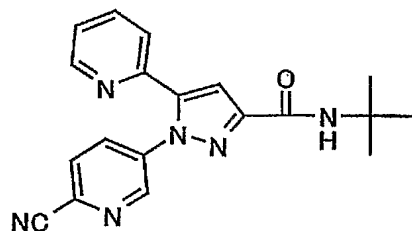
実測値: C, 64.97; H, 6.06; N, 19.86.

【0805】

[実施例20] N-tert-ブチル-1-(6-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0806】

【化108】

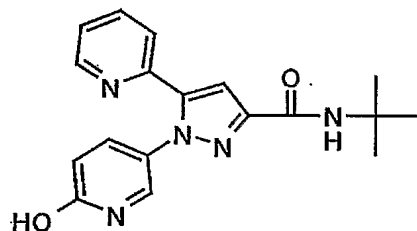


【0807】

1) N-tert-ブチル-1-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0808】

【化109】



【0809】

実施例19のN-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (4.71 g) の1規定塩酸-エタノール溶液 (94 ml) 溶液を1.5時間加熱還流後、室温で14時間攪拌した。更に、11時間加熱還流後、室温で13時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製しN-tert-ブチル-1-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (4.17 g, 92%) を固体として得た。

【0810】

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.80 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.23-7.26 (1H, m), 7.46-7.59 (3H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 13.29 (1H, br s).

EI-MS m/z : 337 (M^+).

【0811】

2) トリフルオロメタンスルホン酸 5-[3-(N-tert-ブチル)カルバモイル-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジルエステル

上記 N-tert-ブチル-1-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (3.00 g) と無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.80 ml) を用いて、実施例 9 の 1) と同様の方法でトリフルオロメタンスルホン酸 5-[3-(N-tert-ブチル)カルバモイル-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジルエステル (3.29 g, 79%) を固体として得た。

【0812】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.22-7.27 (3H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.34-8.35 (1H, m), 8.40-8.41 (1H, m).

EI-MS m/z : 469 (M^+).

【0813】

3) 標題化合物

上記トリフルオロメタンスルホン酸 5-[3-(N-tert-ブチル)カルバモイル-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジルエステル (3.28 g) を用いて、実施例 9 の 2) と同様の方法で標題化合物 (1.89 g, 78%) を固体として得た。

【0814】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 6.80 (1H, br s), 7.26-7.30 (2H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.75 (1H, dd, $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$), 7.79-7.84 (1H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 8.40-8.42 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J=2.4, 0.7\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 346 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ として

理論値: C, 65.88; H, 5.24; N, 24.26.

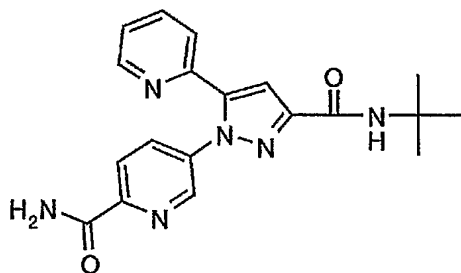
実測値: C, 65.93; H, 5.32; N, 24.15.

【0815】

[実施例 21] N-tert-ブチル-1-(6-カルバモイル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0816】

【化110】



【0817】

実施例 20 の N-tert-ブチル-1-(6-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.50 g) のメタノール (10 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) 混合溶液に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム (7.22 ml) を加え 80℃ で 1 時間攪拌した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール-クロロホルム）で精製し標題化合物（0.323 g, 60%）を固体として得た。

【0818】

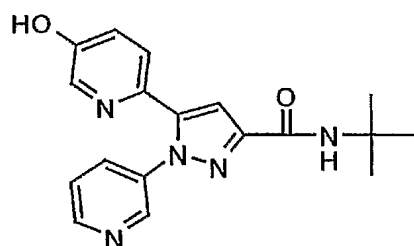
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40 (9H, s), 7.33 (1H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.46 (1H, br s), 7.72 (1H, br s), 7.79-7.81 (1H, m), 7.89-7.94 (1H, m), 7.97-8.00 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.13 (1H, br s), 8.39-8.41 (1H, m), 8.56 (1H, m).
FAB-MS m/z : 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0819】

[実施例 22] N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0820】

【化111】

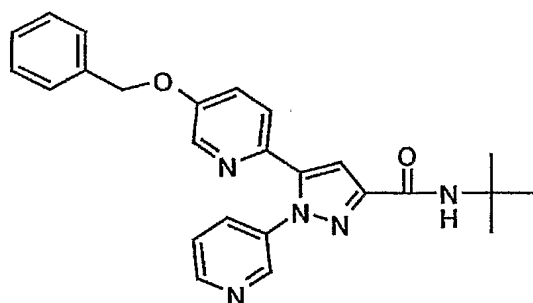


【0821】

1) N-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0822】

【化112】



【0823】

参考例 18 の 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (4.60 g) と tert-ブチルアミン (2.58 ml) を用いて、実施例の 1 と同様の方法で N-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (4.64 g, 73%) を固体として得た。

【0824】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 5.09 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.26-7.43 (8H, m), 7.73-7.75 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.58 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).
EI-MS m/z : 427 (M^+).

【0825】

2) 標題化合物

上記N-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(4.63g)を用いて、実施例6の2)と同様の方法で標題化合物(3.55g, 96%)を固体として得た。

【0826】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.86 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.99-8.02 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.50 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 10.84 (1H, br s).

EI-MS m/z : 337 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63.24; H, 5.75; N, 20.48.

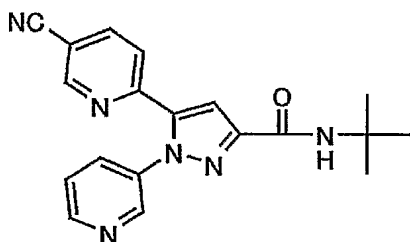
実測値: C, 63.16; H, 5.47; N, 20.22.

【0827】

[実施例23] N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0828】

【化113】



【0829】

1) トリフルオロメタンスルホン酸6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル

実施例22のN-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(2.42g)を用いて、実施例9の1)と同様の方法でトリフルオロメタンスルホン酸6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル(2.92g, 88%)を固体として得た。

【0830】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.82 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$), 7.63-7.74 (3H, m), 8.36 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.57 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.64 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$).

EI-MS m/z : 469 (M^+).

【0831】

2) 標題化合物

上記トリフルオロメタンスルホン酸6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル(2.51g)を用いて、実施例9の2)と同様の方法で標題化合物(1.53g, 83%)を固体として得た。

【0832】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.82 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.66 (1H, d

, $J = 8.3, 1.0 \text{ Hz}$), $7.72-7.75$ (1H, m), $7.99-8.02$ (1H, m), 8.55 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 8.63 (1H, m), 8.66 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 347 ($M+H$)⁺.

元素分析: $C_{19}H_{18}N_6O$ として

理論値: C, 65.88; H, 5.24; N, 24.26.

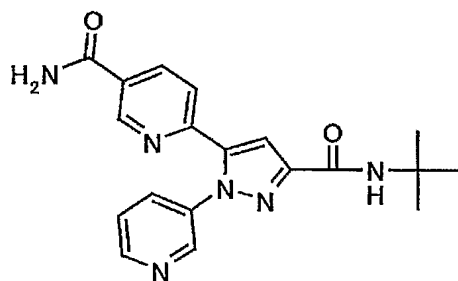
実測値: C, 65.70; H, 5.17; N, 24.09.

【0833】

[実施例 24] N-tert-ブチル-5-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0834】

【化114】



【0835】

実施例 23 の N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.40 g) を用いて、実施例 21 と同様の方法で標題化合物 (0.216 g, 51%) を固体として得た。

【0836】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39 (9H, s), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, br s), 7.48-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, br s), 7.81-7.87 (2H, m), 8.13 (1H, br s), 8.26-8.28 (1H, m), 8.57-8.61 (2H, m), 8.79-8.80 (1H, m).

FAB-MS m/z : 365 ($M+H$)⁺.

元素分析: $C_{19}H_{20}N_6O_2 \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.86; H, 5.60; N, 22.78.

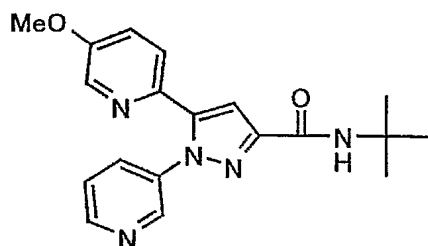
実測値: C, 61.57; H, 5.33; N, 22.58.

【0837】

[実施例 25] N-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0838】

【化115】



【0839】

アルゴン雰囲気下、実施例22のN-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.30g)のテトラヒドロフラン(6ml)懸濁液に、室温で2.0M-(トリメチルシリル)ジアゾメタンのヘキサン溶液(0.489ml)を滴下し室温で20分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(0.136ml)を加え10分間攪拌後、更に、ジクロロメタン(6ml)を加え、2.0M-(トリメチルシリル)ジアゾメタンのヘキサン溶液(0.489ml)を滴下し室温で15分間攪拌した。反応液にメタノール(3ml)を加え室温で2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製し標題化合物(0.145g, 45%)を固体として得た。

【0840】

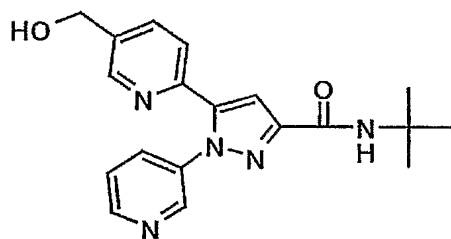
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.85 (3H, s), 6.84 (1H, br s), 7.14 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.57-8.58 (1H, m).
FAB-MS m/z : 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0841】

[実施例26] N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0842】

【化116】



【0843】

1) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、実施例23のN-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.929g)のテトラヒドロフラン(19ml)懸濁液に、0℃で1.01M-水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(4.25ml)を滴下し70分間攪拌した。更に、1.01M-水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(4.25ml)を滴下し80分間攪拌した。反応液に4規定塩酸水溶液(10ml)を加え室温で45分間攪拌後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この分液操作の水層を[A液]として次の2)の操作に供した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣のメタノール(19ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で水素化ホウ素ナトリウム(0.223g)を加え室温で13時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し標題化合物(0.152g, 16%)を固体として得た。

【0844】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 4.71-4.72 (2H, m), 6.85 (1H, br s), 7.18 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.34-7.37 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.73

—7.78 (2H, m), 8.39—8.40 (1H, m), 8.51 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=4.2$ Hz).

FAB-MS m/z : 352 (M+H)⁺.

元素分析: C₁₉H₂₁N₅O₂ · 0.25 H₂Oとして

理論値: C, 64.12; H, 6.09; N, 19.68.

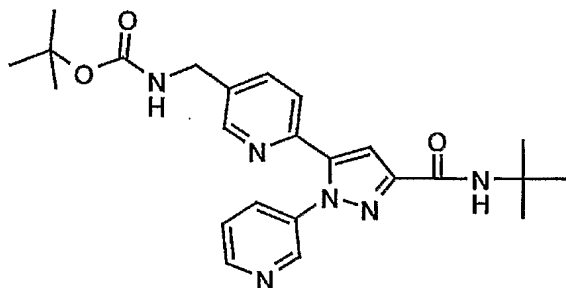
実測値: C, 64.23; H, 6.10; N, 19.68.

【0845】

2) N-tert-ブチル-1-(3-ピリジル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0846】

【化117】



【0847】

上記で得た【A液】に1規定水酸化ナトリウム水溶液(60ml)とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣のメタノール(6.3ml)溶液に、室温でトリエチルアミン(0.601ml)とジ-tert-ブチルジカルボナート(0.471g)のメタノール(6.3ml)溶液を加え20時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製しN-tert-ブチル-1-(3-ピリジル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(84.0mg, 10%)をアモルファスとして得た。

【0848】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.31—4.32 (2H, m), 4.91 (1H, br s), 6.84 (1H, br s), 7.21 (1H, s), 7.34—7.37 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.67—7.69 (1H, m), 7.72—7.75 (1H, m), 8.33—8.34 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.58—8.60 (1H, m).

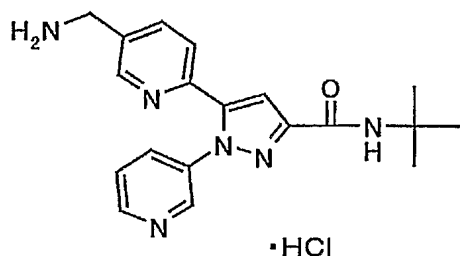
FAB-MS m/z : 451 (M+H)⁺.

【0849】

【実施例27】 N-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

【0850】

【化118】



【0851】

実施例26の2)で得られたN-tert-ブチル-1-(3-ピリジル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(74.0mg)に1規定塩酸-エタノール溶液(6ml)を加え60℃で4時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、水層の水を減圧下留去し標題化合物(55.1mg, 77%)を固体として得た。

【0852】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.39 (9H, s), 7.33 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.51-7.55 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.88-7.90 (1H, m), 8.00-8.03 (1H, m), 8.40 (2H, br s), 8.45 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

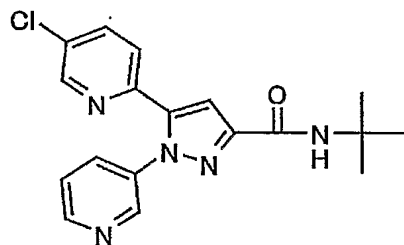
FAB-MS m/z : 351 ($M+H$) $^+$.

【0853】

[実施例28] N-tert-ブチル-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0854】

【化119】



【0855】

参考例25の5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(348mg)とtert-ブチルアミン(195 μ l)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(173mg, 42%)を固体として得た。

【0856】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 1.49 (9H, s), 6.84 (1H, br), 7.27 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=8.18, 4.76\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.18\text{Hz}$), 7.74 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J=2.08\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.08\text{Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=4.76, 1.47\text{Hz}$).

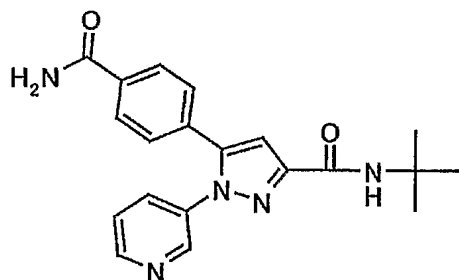
FAB-MS m/z : 356 ($M+H$) $^+$.

【0857】

【実施例 29】 N-tert-ブチル-5-(4-カルバモイルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0858】

【化120】



【0859】

1) N-tert-ブチル-5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 24 の 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.374 g) と tert-ブチルアミン (0.269 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で N-tert-ブチル-5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.413 g, 93%) を固体として得た。

【0860】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.31-7.33 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=8.1, 4.9$ Hz), 7.61-7.65 (3H, m), 8.58 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).

ESI-MS m/z : 345 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ として

理論値: C, 69.55; H, 5.54; N, 20.28.

実測値: C, 69.53; H, 5.53; N, 20.17.

【0861】

2) 標題化合物

上記 N-tert-ブチル-5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.314 g) を用いて、実施例 21 と同様の方法で標題化合物 (0.191 g, 57%) を固体として得た。

【0862】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40 (9H, s), 7.08 (1H, s), 7.33-7.43 (4H, m), 7.50 (1H, dd, $J=8.2, 4.8$ Hz), 7.79-7.86 (3H, m), 8.01 (1H, br s), 8.57 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.61 (1H, dd, $J=4.8, 1.3$ Hz).

ESI-MS m/z : 363 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 65.29; H, 5.89; N, 19.03.

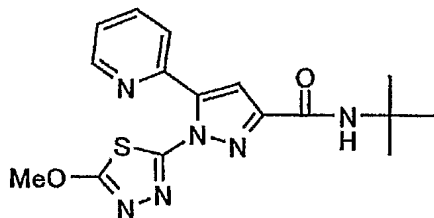
実測値: C, 65.45; H, 5.77; N, 18.91.

【0863】

【実施例 30】 N-tert-ブチル-1-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0864】

【化121】



【0865】

1) N-tert-ブチル-1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例19の1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.919g)とtert-ブチルアミン(0.576ml)を用いて、実施例1と同様の方法でN-tert-ブチル-1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(1.05g, 98%)をアモルファスとして得た。

【0866】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.48 (3H, m), 1.48 (9H, s), 3.30-3.36 (2H, m), 6.75 (1H, br s), 7.16 (1H, s), 7.28-7.31 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 8.54-8.55 (1H, m).

ESI-MS m/z : 388 (M^+).

【0867】

2) N-tert-ブチル-1-(5-エチルスルフィニル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド アルゴン雰囲気下、上記N-tert-ブチル-1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(1.04g)のジクロロメタン(21ml)溶液に、室温で3-クロロ過安息香酸(0.508g)を加え30分間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(40ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40ml)、及びクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製しN-tert-ブチル-1-(5-エチルスルフィニル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.860g, 80%)を固体として得た。

【0868】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.41 (3H, m), 1.49 (9H, s), 3.20-3.38 (2H, m), 6.76 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, m).

ESI-MS m/z : 404 (M^+).

【0869】

3) 標題化合物

上記N-tert-ブチル-1-(5-エチルスルフィニル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.850g)のメタノール(17ml)とテトラヒドロフラン(17ml)混合溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム(8.5ml)を加え10分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)

ム)で精製し標題化合物(0.379 g, 50%)を固体として得た。

【0870】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 4.21 (3H, s), 6.76 (1H, br s), 7.16 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.54-8.56 (1H, m).

ESI-MS m/z : 358 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ として

理論値: C, 53.62; H, 5.06; N, 23.45; S, 8.95.

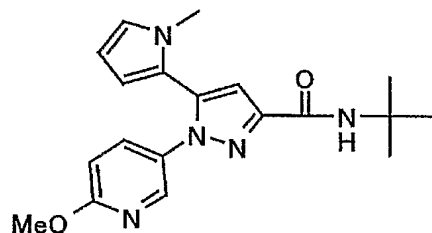
実測値: C, 53.53; H, 4.90; N, 23.45; S, 8.94.

【0871】

[実施例31] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0872】

【化122】



【0873】

参考例23の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.232 g)とtert-ブチルアミン(0.148 ml)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(147 mg, 53%)を固体として得た。

【0874】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.40 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.01 (1H, dd, $J=3.7, 1.7$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J=3.7, 2.7$ Hz), 6.69-6.73 (2H, m), 6.85 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

ESI-MS m/z : 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ として

理論値: C, 64.57; H, 6.56; N, 19.82.

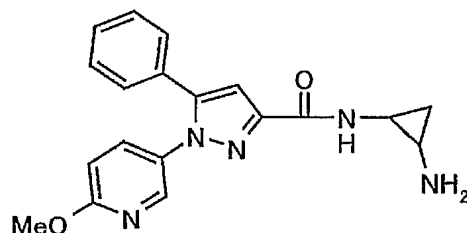
実測値: C, 64.57; H, 6.55; N, 19.71.

【0875】

[実施例32] N-(cis-2-アミノシクロプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0876】

【化123】



【0877】

参考例5の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(295mg)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(115mg)、及びトリエチルアミン(446 μ l)のジクロロメタン(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ)カルボジイミド塩酸塩(230mg)を加え室温2時間攪拌した。この反応液をcis-1,2-ジアミノシクロプロパンニ塩酸塩(290mg)とトリエチルアミン(557 μ l)のジクロロメタン(20ml)懸濁液に5分かけて滴下後、室温で13時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し標題化合物(157mg, 44%)を油状物として得た。

【0878】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.44-0.51 (1H, m), 1.04-1.12 (1H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.94 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.18-7.25 (2H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.37-7.43 (1H, br), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

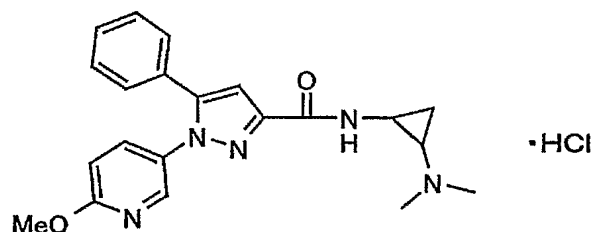
ESI-MS m/z : 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0879】

[実施例33] N-(cis-2-ジメチルアミノシクロプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

【0880】

【化124】



【0881】

実施例32のN-(cis-2-アミノシクロプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(92mg)と35%ホルムアルデヒド水溶液(208 μ l)、及び酢酸(150 μ l)のエタノール(10ml)溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(66mg)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製しN-(cis-2-ジメチルアミノシクロプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-

ーフェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (93 mg) を油状物として得た。このカルボキサミド体のメタノール (10 ml) 溶液に、1 M 塩酸-エタノール溶液 (0.25 ml) を加え攪拌した。反応溶媒を減圧下留去標題化合物 (97 mg, 82%) を固体として得た。

【0882】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28-1.38 (1H, m), 1.43-1.52 (1H, m), 2.83 (3H, br s), 2.92 (3H, br s), 2.99-3.11 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.26-7.33 (2H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.60-8.69 (1H, br), 9.72-9.88 (1H, br).

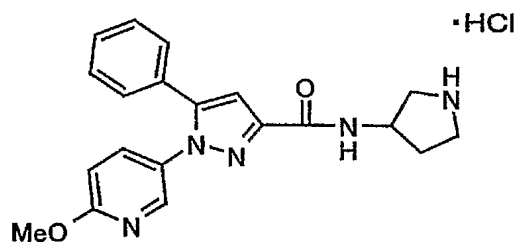
ESI-MS m/z : 378 (M+H) $^+$.

【0883】

[実施例 34] N-(ピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

【0884】

【化125】



【0885】

1) N-(N'-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 5 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (443 mg) と参考例 27 の 3-アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸 (501 mg) を用いて、実施例 7 と同様の方法で N-(N'-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (633 mg, 84%) を油状物として得た。

【0886】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.93-2.08 (1H, br m), 2.21-2.32 (1H, br m), 3.36-3.47 (1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.65-4.73 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.18-7.27 (2H, m), 7.28-7.41 (8H, m), 7.50 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

ESI-MS m/z : 498 (M+H) $^+$.

【0887】

2) 標題化合物

上記 N-(N'-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (622 mg) のエタノール (25 ml) 溶液に、1 M 塩酸-エタノール溶液 (1.25 ml) と 10% パラジウム-炭素 (50% wet, 124 mg) を加え水素雰囲気下、室温で 4 時

間攪拌した。触媒を濾去し、母液溶媒を減圧下留去し得られる残渣をゲル濾過カラムクロマトグラフィー（メタノール）で精製し標題化合物（388mg, 73%）を固体として得た。

【0888】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.96-2.07 (1H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 3.16-3.28 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.57-4.65 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.24-7.31 (2H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.68-7.75 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.92-9.16 (2H, br).

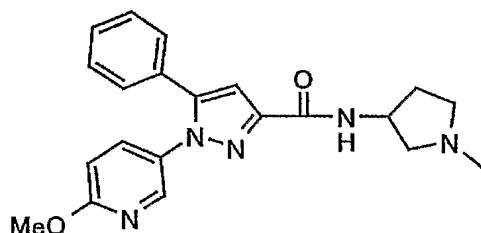
ESI-MS m/z : 364 (M+H) $^+$.

【0889】

[実施例35] N-(N'-メチルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

【0890】

【化126】



【0891】

実施例34のN-(ピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩(222mg)、35%ホルムアルデヒド水溶液(220 μ l)、及び酢酸(159 μ l)のエタノール(10ml)溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(70mg)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製しN-(N'-メチルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(187mg)を油状物として得た。これをジエチルエーテルとメタノール(数滴)溶液に溶解し、1M塩酸-エタノール溶液(0.55ml)を加え攪拌し、析出固体を濾取し標題化合物(197mg, 84%)を得た。

【0892】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.97-3.92 (6H, m), 2.83と2.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.59-4.69と4.71-4.81 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.23-7.31 (2H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.74と8.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 10.57-10.73と10.79-10.95 (1H, br).

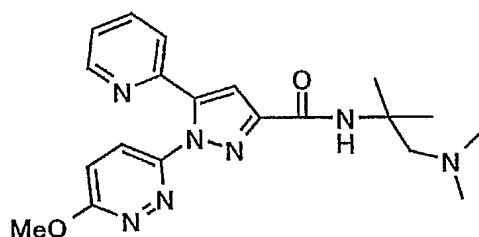
ESI-MS m/z : 378 (M+H) $^+$.

【0893】

[実施例36] N-(2-ジメチルアミノ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0894】

【化127】



【0895】

N-ベンジルオキシカルボニル-L-2-メチルアラニン (2.16 g) と 2.0 M ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (9.09 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で N-(1-ジメチルカルバモイル-L-1-メチルエチル) カルバミン酸ベンジルエステル (2.33 g, 96%) を固体として得た。このベンジルエステル体 (2.33 g) のエタノール (50 ml) 溶液を実施例 6 の 2) と同様の方法で処理し 2-アミノ-2, N, N-トリメチルプロピオン酸アミドを得た。このアミド体をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し水素化アルミニウムリチウム (454 mg) を加え 16 時間加熱還流した。空冷後、反応液に無水硫酸マグネシウムとメタノールを加え攪拌した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にジクロロメタンを加え無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下留去し 2, N¹, N¹-トリメチル-1, 2-プロパンジアミン (0.600 g, 58%) を油状物として得た。このプロパンジアミン体 (0.600 g) と参考例 9 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.232 g) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (102 mg, 33%) を固体として得た。

【0896】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (6H, s), 2.36 (6H, s), 2.60 (2H, s), 4.11 (3H, s), 7.14 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, br s), 7.60 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.73-7.77 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.37-8.39 (1H, m).

ESI-MS m/z: 396 (M+H)⁺.

元素分析: C₂₀H₂₅N₇O₂として

理論値: C, 60.74; H, 6.37; N, 24.79.

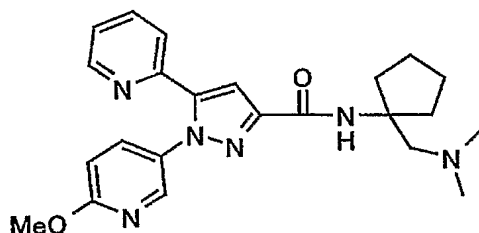
実測値: C, 60.55; H, 6.25; N, 24.55.

【0897】

[実施例 37] N-(1-ジメチルアミノメチル-1-シクロペンチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0898】

【化128】



【0899】

1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノシクロペンタンカルボン酸(2.63g)と2.0Mジメチルアミンのテトラヒドロフラン(10ml)を用いて、実施例1と同様の方法でN-(1-ジメチルカルバモイル-1-シクロペンチル)カルバミン酸ベンジルエステル(2.00g, 68%)を固体として得た。このベンジルエステル体のエタノール(50ml)溶液を用いて、実施例6の2)と同様の方法で処理し1-アミノ-N,N-ジメチルシクロペンチルカルボキサミドを得た。このカルボキサミド体のテトラヒドロフラン(75ml)懸濁液に、水素化アルミニウムリチウム(355mg)を加え14時間半加熱還流した。空冷後、無水硫酸マグネシウム、メタノール及びジクロロメタンを加え攪拌した。濾過後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣のジクロロメタン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し1-(ジメチルアミノメチル)シクロペンチルアミン(1.14g, 定量)を油状物として得た。このアミン体(0.470g)と参考例4の-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.231g)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(104mg, 31%)を固体として得た。

【0900】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.69 (2H, m), 1.78-1.86 (4H, m), 2.12-2.19 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.74 (2H, br s), 3.96 (3H, s), 6.76 (1H, dd, $J=8.8, 0.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.20-7.24 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, $J=7.8, 1.0, 1.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.48-8.50 (1H, m).

ESI-MS m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ として

理論値: C, 65.69; H, 6.71; N, 19.99.

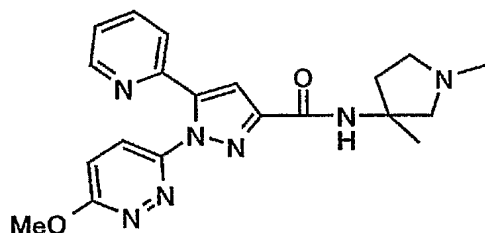
実測値: C, 65.71; H, 6.73; N, 20.12.

【0901】

[実施例38] N-(1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0902】

【化129】



【0903】

2-メチルアミノ酢酸(2.00g)、パラホルムアルデヒド(2.00g)及び2-メチルアクリル酸メチルエステル(1.07ml)のベンゼン(250ml)懸濁液を3時間加熱還流した。空冷後、反応液を濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し1,3-ジメチル-3-ピロリジンカルボン酸メチルエステル(0.770g, 21%)を油状物として得た。このメチルエステル体(0.770g)のエタノール(15ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(15.0ml)を加え室温で19時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(15.0ml)を加えた後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に2-メチル-2-プロパノール(20ml)、トリエチルアミン(1.02ml)及びジフェニルホスホリルアジド(1.58ml)を加え17時間半加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え分

液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に4規定塩酸-ジオキサン溶液(10ml)を加え室温で4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し3-アミノ-1,3-ジメチルピロリジン塩酸塩を得た。このアミノピロリジン塩酸塩体の半分量と参考例10の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.232g)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(169mg, 17%)を固体として得た。

【0904】

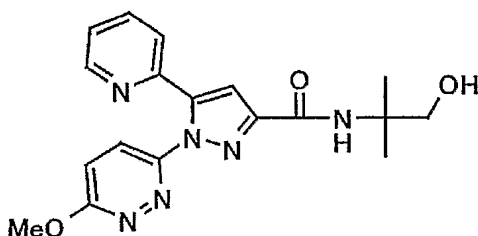
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.63 (3H, s), 1.99-2.06 (1H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.58-2.67 (2H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 2.98 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.12 (3H, s), 7.08 (1H, br s), 7.13 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.19-7.22 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73-7.77 (2H, m), 8.36-8.38 (1H, m).
ESI-MS m/z : 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0905】

[実施例39] N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0906】

【化130】



【0907】

参考例10の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(300mg)と2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(115 μ l)を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(293mg, 79%)を固体として得た。

【0908】

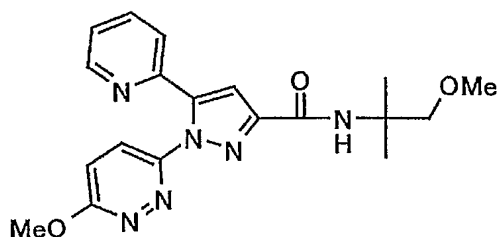
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 3.71 (2H, d, $J=6.23\text{Hz}$), 4.13 (3H, s), 4.80 (1H, t, $J=6.23\text{Hz}$), 7.06 (1H, br), 7.13 (1H, d, $J=9.16\text{Hz}$), 7.22 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.81\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=9.16\text{Hz}$), 7.76 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=4.03\text{Hz}$).
FAB-MS m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0909】

[実施例40] N-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0910】

【化131】



【0911】

60%水素化ナトリウム (7 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 懸濁溶液に、実施例39のN-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (50 mg) を室温で加え攪拌した。反応液にヨウ化メチル (26 μ l) を加え4時間攪拌後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (40 mg, 70%) を固体として得た。

【0912】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (6H, s), 3.41 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.12 (3H, s), 7.04 (1H, br), 7.12 (1H, d, $J=9.28$ Hz), 7.20 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=7.81, 1.47$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=9.16$ Hz), 7.76 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=4.52$ Hz).

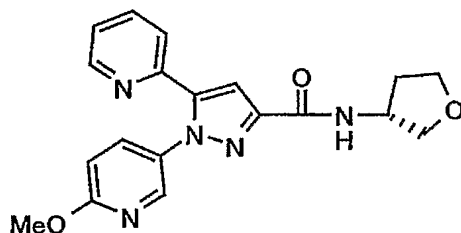
FAB-MS m/z : 383 ($M+H$)⁺.

【0913】

[実施例41] N-[(3R)-3-テトラヒドロフラン-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド]

【0914】

【化132】



【0915】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) と (R)-(+)-3-アミノテトラヒドロフラン-2-プロパントルエン-1-スルホン酸 (311 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (144 mg, 39%) を固体として得た。

【0916】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96-1.97 (1H, m), 2.33-2.37 (1H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.96-4.01 (5H, m), 4.73-4.76 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=8.8, 0.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.21-7.24 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 7.71 (1H, td, $J=7.7, 1.8$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J=2.7, 0.5$ Hz), 8.49 (1H, dq, $J=4.9, 0.9$ Hz).

ESI-MS m/z : 366 ($M+H$)⁺.

元素分析: $C_{19}H_{19}N_5O_3$ として

理論値: C, 62.46; H, 5.24; N, 19.17.

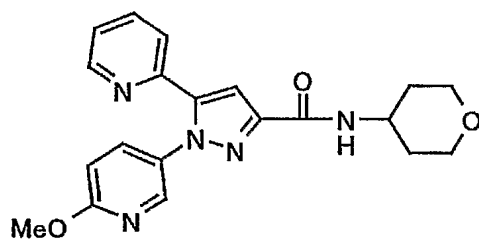
実測値: C, 62.44; H, 5.25; N, 18.95.

【0917】

【実施例 42】 N-(4-テトラヒドロピラニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0918】

【化133】



【0919】

参考例 4 の -1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) と 4-アミノテトラヒドロピラン (121 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (184 mg, 48%) を固体として得た。

【0920】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.99-2.05 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.00-4.02 (1H, m), 3.54 (2H, td, $J=11.8, 2.2$ Hz), 4.19-4.24 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=8.7, 0.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.22-7.24 (1H, m), 7.44 (1H, dt, $J=7.9, 1.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.8$ Hz), 7.70-7.72 (1H, m), 8.13-8.15 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m).

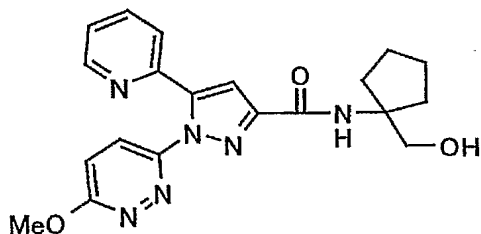
ESI-MS m/z : 380 ($M+H$)⁺.

【0921】

【実施例 43】 N-(1-ヒドロキシメチル-1-シクロペンチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0922】

【化134】



【0923】

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸 (3.12 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、-10℃冷却下トリエチルアミン (1.90 ml) とクロロギ酸イソブチル (1.77 ml) を加え10分間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (1.55 g) の水 (15 ml) 溶液を加え30分間攪拌した。反

応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン）で精製しN-（1-ヒドロキシメチル-1-シクロペンチル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（0.750 g, 25%）を固体として得た。このブチルエステル体（0.750 g）に4規定塩酸-ジオキサン溶液（10 ml）を加え室温で3時間半撈拌した。反応溶媒を減圧下留去し1-ヒドロキシメチルシクロペンチルアミン塩酸塩を得た。このアミン体と参考例9の1-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-5-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（0.696 g）を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物（592 mg, 43%）をアモルファスとして得た。

【0924】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.67-1.94 (6H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 3.78 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.13 (3H, s), 4.63 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.15 (1H, br s), 7.19-7.23 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.60-7.62 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.75 (1H, ddd, $J=7.8, 7.6, 1.7\text{ Hz}$), 8.36-8.38 (1H, m).

ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$ として

理論値: C, 60.90; H, 5.62; N, 21.31.

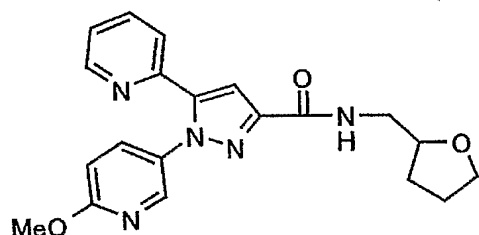
実測値: C, 60.80; H, 5.53; N, 21.31.

【0925】

[実施例44] N-（テトラヒドロ-2-フランイルメチル）-1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-5-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0926】

【化135】



【0927】

参考例4の1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-5-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（0.231 g）とテトラヒドロ-2-フランイルメチルアミン（0.121 ml）を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物（250 mg, 84%）を固体として得た。

【0928】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.69 (1H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.06-4.12 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21-7.28 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.71 (1H, ddd, $J=7.8, 7.6, 1.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.49-8.50 (1H, m).

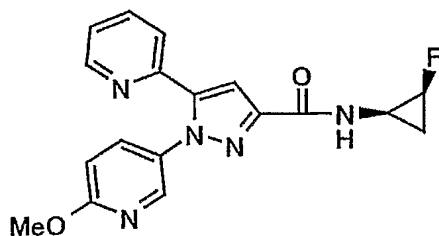
ESI-MS m/z : 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0929】

【実施例 45】 N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0930】

【化 136】



【0931】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (250 mg) と (1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミンのトシル酸塩 (250 mg) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (80 mg, 27%) を固体として得た。

【0932】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (0.5H, m), 1.10 (0.5H, m), 1.26 (1H, m), 3.05 (1H, q, $J=5.62$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.66 (0.5H, dt, $J=5.62, 3.05$ Hz), 4.82 (0.5H, dt, $J=5.62, 3.05$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=8.79, 0.49$ Hz), 7.15 (1H, br), 7.23 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=7.94$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.79, 2.69$ Hz), 7.71 (1H, dt, $J=7.94, 1.71$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.21$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=4.76$ Hz).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$ として

理論値: C, 61.18; H, 4.56; N, 19.82.

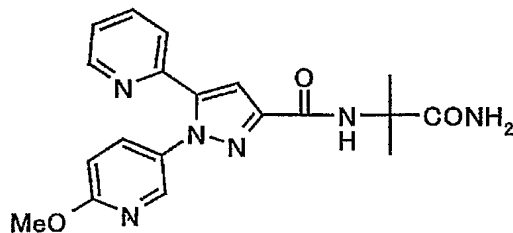
実測値: C, 61.12; H, 4.63; N, 19.68.

【0933】

【実施例 46】 N-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0934】

【化 137】



【0935】

1) N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-1, 1-ジメチルグリシンエチルエステル

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3.0 g) と 2, 2-ジメチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (1.9 g) を用いて、実施例 7 と同様の方法で、N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-1, 1-ジメチルグリシンエチルエステル (3.8 g, 91.6%) を油状物として得た。

【0936】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.68 (6H, s), 3.93 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20-7.26 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.41-7.45 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.48-8.50 (1H, m).

EI-MS m/z : 409 (M^+).

【0937】

2) N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-1, 1-ジメチルグリシン

上記N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-1, 1-ジメチルグリシンエチルエステル (2.0 g) のテトラヒドロフラン (95 ml) と水 (25 ml) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (410 mg) を加え室温で24時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加え中和後、ジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去しN-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-1, 1-ジメチルグリシン (1.8 g, 95%) を得た。

【0938】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.36 (1H, br s), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.8$, 2.7 Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 381 (M^+).

【0939】

3) 標題化合物

上記N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-1, 1-ジメチルグリシン (350 mg) と28%アンモニア水 (0.6 ml) を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物 (220 mg, 62%) を個体として得た。

【0940】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (6H, s), 3.97 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.22-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

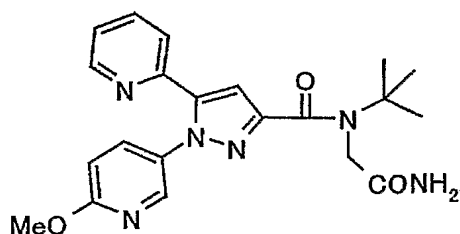
EI-MS m/z : 380 (M^+).

【0941】

[実施例47] N-カルバモイルメチル-N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0942】

【化138】



【0943】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(230mg)と参考例28の1-tert-ブチルアミノアセタミド(100mg)を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(190mg, 60%)を固体として得た。

【0944】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.57 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.73-6.75 (1H, m), 7.08-7.28 (2H, m), 7.41-7.76 (3H, m), 8.05-8.52 (1H, m).

EI-MS m/z : 408 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.08; H, 5.98; N, 20.35.

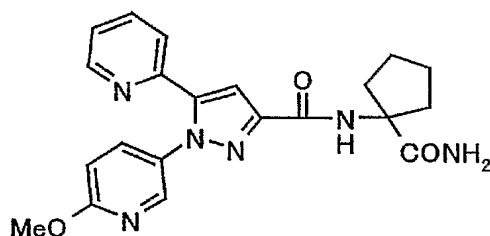
実測値: C, 60.96; H, 5.86; N, 20.63.

【0945】

[実施例48] N-(1-カルバモイル-1-シクロペンチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0946】

【化139】



【0947】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(306mg)と参考例26の1-アミノ-1-シクロペンタンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(250mg)を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(390mg, 92%)を固体として得た。

【0948】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.90 (4H, m), 2.15-2.20 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 3.97 (3H, s), 5.35 (1H, br s), 6.78 (1H, dd, $J=8.8, 0.5\text{Hz}$), 7.01 (1H, br), 7.17-7.26 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 8.12-8.13 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m).

EI-MS m/z : 406 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.38; H, 5.52; N, 20.45.

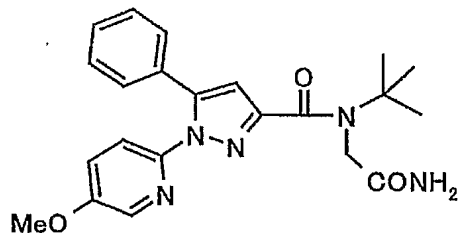
実測値: C, 61.12; H, 5.38; N, 20.18.

【0949】

[実施例49] N-カルバモイルメチル-N-(tert-ブチル)-1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0950】

【化140】



【0951】

参考例7の1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(230mg)と参考例28の1-tert-ブチルアミノアセタミド(100mg)を用いて、実施例15の3)と同様の方法で標題化合物(175mg, 52%)をアモルファスとして得た。

【0952】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.57 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.27 (1.5H, br s), 6.88 (1H, s), 7.18-7.37 (7H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$).

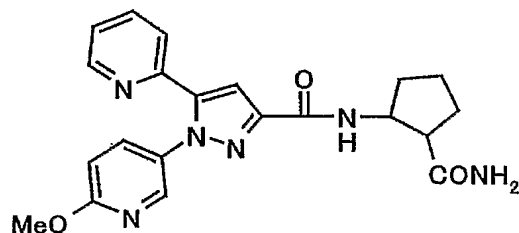
ESI-MS m/z : 407 (M^+).

【0953】

[実施例50] N-(cis-2-カルバモイル-1-シクロペンチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0954】

【化141】



【0955】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(296mg)と(±)-cis-2-アミノシクロペンタンカルボキサミド(153.8mg)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(137mg, 34%)を固体として得た。

【0956】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.83-2.17 (6H, m), 3.09 (1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.62-4.64 (1H, m), 5.26 (1H, br s), 5.80 (1H, br s), 6.77 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23-7.25 (1H, m), 7.37-7.39 (2H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.65-7.72 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 8.50-8.52 (1H, m),

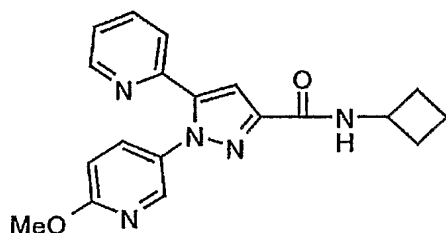
ESI-MS m/z : 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0957】

[実施例51] N-シクロブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0958】

【化 1 4 2】



【0959】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) とシクロブチルアミン (85.3 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (230 mg, 65%) を固体として得た。

【0960】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74-1.77 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.39-2.46 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.21-7.26 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.71 (1H, td, $J=7.7, 1.8\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.48-8.49 (1H, m).

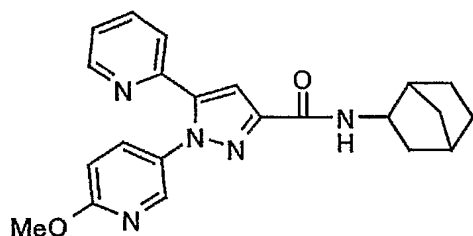
ESI-MS m/z : 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0961】

[実施例 5 2] N-(exo-2-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0962】

【化 1 4 3】



【0963】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシン酸 (296 mg) と exo-2-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (177 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (145 mg, 37%) を固体として得た。

【0964】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89-0.93 (1H, m), 1.30-1.67 (11H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.56-2.58 (1H, m), 3.96 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.20-7.26 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 7.70-7.72 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.48-8.49 (1H, m).

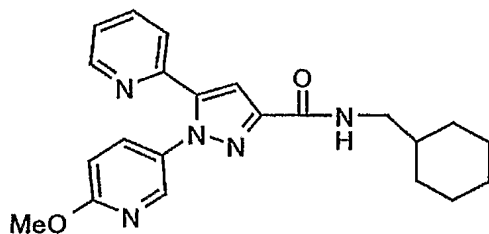
ESI-MS m/z : 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0965】

【実施例 53】 N-シクロヘキシルメチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0966】

【化144】



【0967】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) とシクロヘキシルメチルアミン (156 μ l) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (188 mg, 48%) を固体として得た。

【0968】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96-1.04 (2H, m), 1.12-1.30 (4H, m), 1.61-1.76 (5H, m), 3.30 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.94 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01-7.02 (1H, m), 7.21-7.31 (1H, m), 7.44-7.45 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz), 7.71 (1H, td, $J=7.7, 1.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.48-8.49 (1H, m).

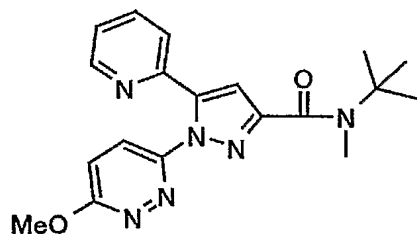
ESI-MS m/z : 392 ($M+H$) $^+$.

【0969】

【実施例 54】 N-メチル-N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0970】

【化145】



【0971】

参考例 9 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (300 mg) と N-tert-ブチルメチルアミン (145 μ l) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (200 mg, 54%) を固体として得た。

【0972】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 1.62 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.03$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=7.81, 4.64$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.06$ Hz), 7.74 (1H, dt, $J=7.81, 1.71$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=9.03$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=4.64$ Hz).

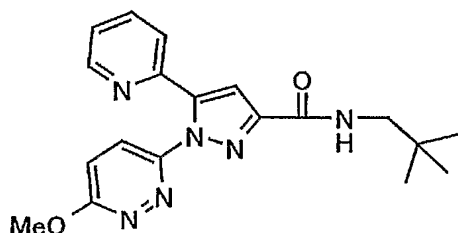
FAB-MS m/z : 367 ($M+H$)⁺.

【0973】

【実施例 55】 N-ネオペンチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0974】

【化 146】



【0975】

参考例 9 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (200 mg) とネオペンチルアミン (59 mg) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (155 mg, 58%) を固体として得た。

【0976】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.99 (9H, s), 3.27 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.128 (1/2 \times 3H, s), 4.130 (1/2 \times 3H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J=9.3, 0.5$ Hz), 7.19-7.30 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 8.37-8.38 (1H, m).

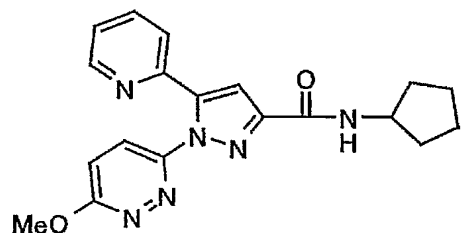
EI-MS m/z : 366 (M^+).

【0977】

【実施例 56】 N-シクロペンチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0978】

【化 147】



【0979】

参考例 9 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (297 mg) とシクロペンチルアミン (109 μ l) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (274 mg, 75%) を固体として得た。

【0980】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.50-1.75 (6H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.42 (1H, q, $J=7.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.20-7.21 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.74-7.76 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=3.9$ Hz).

z).

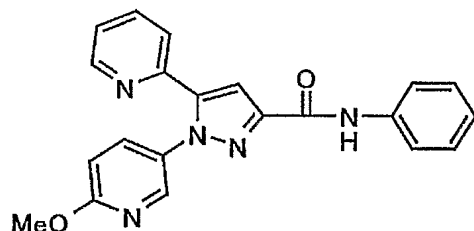
ESI-MS m/z : 365 ($M+H$)⁺.

【0981】

[実施例 57] N-フェニル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0982】

【化148】



【0983】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) とアニリン (311 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (158 mg, 43%) を固体として得た。

【0984】

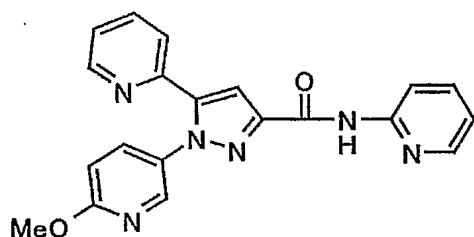
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.98 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.36-7.39 (3H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 8.17 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.51-8.52 (1H, m), 8.77 (1H, s).
ESI-MS m/z : 372 ($M+H$)⁺.

【0985】

[実施例 58] N-(2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0986】

【化149】



【0987】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) と 2-アミノピリジン (311 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (178 mg, 48%) を固体として得た。

【0988】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.96 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J=7.4, 4.9, 1.0$ Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.44-7.46 (1H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 8.11 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.

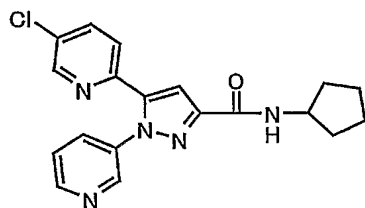
3.3-8.34 (1H, m), 8.38-8.40 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, m), 9.42 (1H, s). ESI-MS m/z : 373 (M+H)⁺.

【0989】

[実施例59] N-シクロペンチル-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0990】

【化150】



【0991】

参考例25の5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (300mg) とシクロペンチルアミン (150 μ l) とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (127mg, 35%) を固体として得た。

【0992】

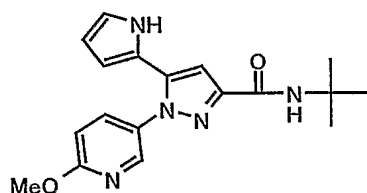
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.53-1.75 (6H, m), 2.09 (2H, m), 4.42 (1H, q, J=7.57Hz), 6.89 (1H, d, J=7.57Hz), 7.28 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J=8.18, 4.76Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.42, 0.61Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.42, 2.44Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.18, 2.44Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.56, 0.61Hz), 8.56 (1H, d, J=2.56Hz), 8.63 (1H, dd, J=4.76, 1.47Hz). FAB-MS m/z : 368 (M+H)⁺.

【0993】

[実施例60] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0994】

【化151】



【0995】

参考例46の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.222g) とtert-ブチルアミン (0.148ml) とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (220mg, 83%) を固体として得た。

【0996】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 4.00 (3H, s), 5.80-5.82 (1H, m), 6.13-6.15 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=8.8Hz), 6.84-6.86 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.28 (1H, d, J=2.7Hz), 9.01 (1H, br s).

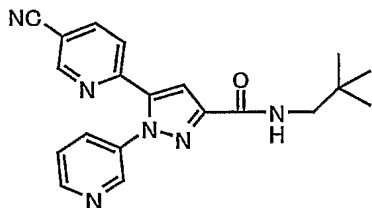
ESI-MS m/z : 340 ($M+H$)⁺.

【0997】

【実施例 61】 N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0998】

【化 152】



【0999】

参考例 73 の 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.350 g) とネオペンチルアミン (0.212 ml) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.395 g, 91%) を固体として得た。

【1000】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.99 (9H, s), 3.28 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.04 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.68 (1H, dd, $J=8.3, 1.0$ Hz), 7.74-7.77 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J=8.3, 2.2$ Hz), 8.57 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m), 8.67 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).

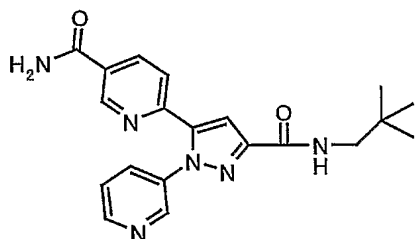
EI-MS m/z : 360 (M^+).

【1001】

【実施例 62】 N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1002】

【化 153】



【1003】

実施例 61 の N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.333 g) を用いて、実施例 21 と同様の方法で標題化合物 (0.250 g, 71%) を固体として得た。

【1004】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.91 (9H, s), 3.13 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.52 (1H, dd, $J=8.1, 4.9$ Hz), 7.63 (1H, br s), 7.84-7.89 (2H, m), 8.15 (1H, br s), 8.19 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 8.28-8.30 (1H, m), 8.61-8.63 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

z) .

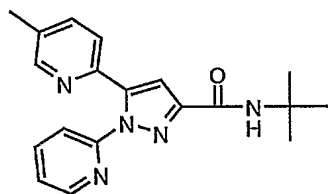
EI-MS m/z : 378 (M^+) .

【1005】

[実施例 63] N-tert-ブチル-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1006】

【化154】



【1007】

参考例 35 の 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.17 g) と tert-ブチルアミン (0.9 ml) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (501 mg, 36%) を固体として得た。

【1008】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.33 (3H, s), 6.89 (1H, br), 7.16 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=7.94$ Hz), 7.53 (2H, m), 7.81 (1H, dt, $J=7.94, 1.83$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.35 (1H, ddd, $J=4.76, 1.83, 0.73$ Hz) .

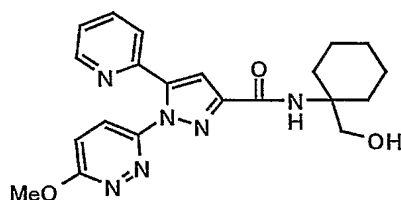
FA-MS m/z : 336 ($M+H$) $^+$.

【1009】

[実施例 64] N-(1-ヒドロキシメチルシクロヘキサン-1-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1010】

【化155】



【1011】

1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (2.43 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 -10°C 冷却下、トリエチルアミン (1.40 ml) とクロロギ酸イソブチルエステル (1.30 ml) を加え 20 分間攪拌した。反応液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.14 g) の水 (15 ml) 溶液を加え 1.5 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-n-ヘキサン) で精製し 1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.50 g, 65%) を固体として得た。このカルバミン酸体 (1.50 g) を 4N 塩酸-1,4-ジオキサン (20 ml) 溶液に溶解し、室温で 7.5 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に、参考例 9 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-

ーカルボン酸 (1.30 g) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.803 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) を加え、この懸濁液に室温で、トリエチルアミン (1.83 ml) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.01 g) を加え、18.5 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (991 mg, 36%) を固体として得た。

【1012】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.66 (8H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 3.79 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.13 (3H, s), 4.84 (1H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.07 (1H, br s), 7.15 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.20-7.23 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.74-7.78 (2H, m), 8.36-8.38 (1H, m).

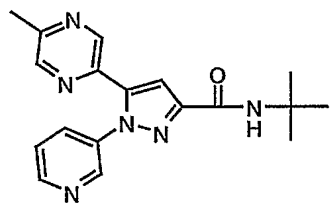
ESI-MS m/z : 409 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【1013】

[実施例 65] N-tert-ブチル-5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1014】

【化156】



【1015】

参考例 36 の 5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.250 g) と tert-ブチルアミン (0.186 ml) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.198 g, 65%) を固体として得た。

【1016】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.57 (3H, s), 6.83 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.37-7.41 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.27-8.28 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.63 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

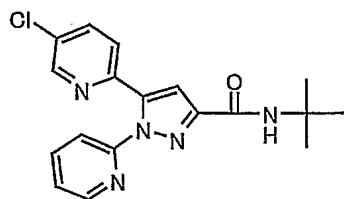
EI-MS m/z : 336 (M^+).

【1017】

[実施例 66] N-tert-ブチル-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1018】

【化157】



【1019】

参考例38の5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(939mg)とtert-ブチルアミン(0.65ml)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(288mg, 26%)を固体として得た。

【1020】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.87 (1H, br), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.42\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.06, 0.98\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.42, 2.44\text{Hz}$), 7.85 (1H, dt, $J=8.06, 1.83\text{Hz}$), 8.32 (1H, td, $J=4.76, 0.98\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.44\text{Hz}$).

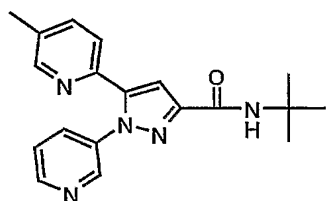
FAB-MS m/z : 356 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1021】

[実施例67] N-tert-ブチル-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1022】

【化158】



【1023】

参考例37の5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(665mg)とtert-ブチルアミン(0.5ml)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(110mg, 14%)を固体として得た。

【1024】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.33 (3H, s), 6.84 (1H, br), 7.19 (1H, s), 7.36 (1H, ddd, $J=8.18, 4.76, 0.73\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=7.93\text{Hz}$), 7.53 (1H, ddd, $J=7.93, 2.20, 0.73\text{Hz}$), 7.76 (1H, ddd, $J=8.18, 2.56, 1.47\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.20\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.56\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=4.76, 1.47\text{Hz}$).

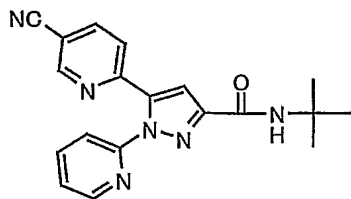
FAB-MS m/z : 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1025】

[実施例68] N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1026】

【化159】



【1027】

参考例39の5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(339mg)とtert-ブチルアミン(0.135ml)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(203mg, 50%)を固体として得た。

【1028】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.86 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.32 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.2, 0.9\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.88-7.92 (1H, m), 7.99 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$), 8.24-8.27 (1H, m), 8.65 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

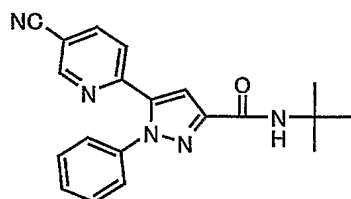
ESI-MS m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1029】

[実施例69] N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1030】

【化160】



【1031】

参考例40の5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(940mg)とtert-ブチルアミン(0.374ml)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(629mg, 56%)を固体として得た。

【1032】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 6.84 (1H, s), 7.30-7.45 (7H, m), 7.90 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$), 8.73 (1H, s).

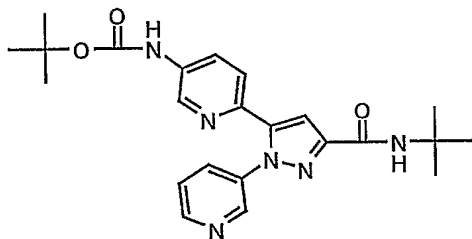
ESI-MS m/z : 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1033】

[実施例70] N-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1034】

【化161】



【1035】

参考例41の5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(250mg)とtert-ブチルアミン(138 μ l)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(88mg)、及びトリエチルアミン(365 μ l)のジクロロメタン(10ml)溶液に、室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(251mg)を加え40時間攪拌した。反応液にジクロロメタン(10ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(6ml)、トリエチルアミン(365 μ l)、tert-ブチルアミン(138 μ l)を追加し96時間攪拌した。反応液のジクロロメタンを減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し標題化合物(273mg, 95%)を油状物として得た。

【1036】

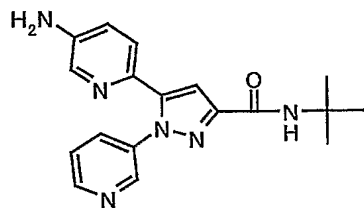
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.52 (9H, s), 6.56 (1H, br s), 6.83 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 7.34 (1H, ddd, $J=8.3, 4.6, 0.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=8.3, 2.4, 1.7\text{Hz}$), 7.99-8.05 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1037】

[実施例71] N-tert-ブチル-5-[5-(5-アミノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド]

【1038】

【化162】



【1039】

実施例70のN-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(273mg)のジクロロメタン(5ml)溶液に、室温で4N塩酸-1,4-ジオキサソラン溶液(5ml)を加え2時間攪拌した。反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣を少量のメタノールに溶解し、この溶液に過剰量のジエチルエーテルを注ぎ、析出固体を濾取し標題化合物(212mg, 75%)を得た。

【1040】

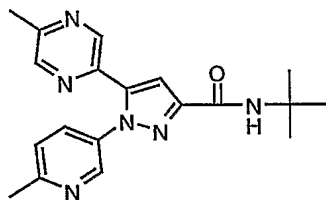
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.49 (9H, s), 7.31 (1H, s), 7.55-7.57 (2H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.05-8.07 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m), 8.80-8.85 (1H, m), 9.01-9.07 (1H, m).
ESI-MS m/z : 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1041】

[実施例72] N-tert-ブチル-5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1042】

【化163】



【1043】

参考例42の5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.228g) と tert-ブチルアミン (0.161ml) とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (0.165g, 61%) を固体として得た。

【1044】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.57 (3H, s), 2.62 (3H, s), 6.83 (1H, br s), 7.24 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.63-7.66 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

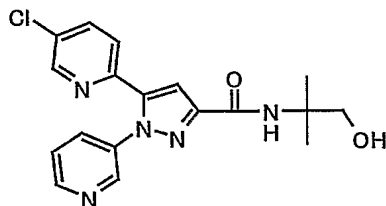
ESI-MS m/z : 350 (M^+).

【1045】

[実施例73] N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1046】

【化164】



【1047】

参考例25の5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.269g) と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (0.170ml) とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物 (0.312g, 94%) を固体として得た。

【1048】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 3.72 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.68 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.02 (1H, br s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.3, 4.$

7 Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 8.37 (1H, d like, $J=2.4$ Hz), 8.55 (1H, d like, $J=2.4$ Hz), 8.62-8.67 (1H, m).

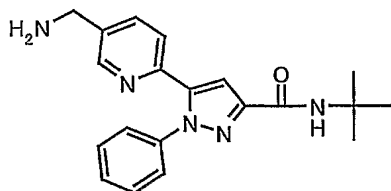
ESI-MS m/z : 372 ($M+H$)⁺.

【1049】

[実施例 74] N-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1050】

【化165】



【1051】

水素 (8 atm) 雰囲気下、実施例 69 の N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (221 mg) とニッケル-シリカゲル/アルミナ (~65%, 100 mg) の 2M アンモニア-エタノール溶液 (30 ml) 懸濁液を 120°C で終夜撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、標題化合物 (81 mg, 36%) を固体として得た。

【1052】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.40 (9H, s), 1.90 (2H, s), 3.72 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.32-7.35 (3H, m), 7.42-7.43 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.41 (1H, s).

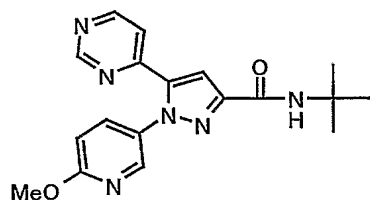
ESI-MS m/z : 350 ($M+H$)⁺.

【1053】

[実施例 75] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1054】

【化166】



【1055】

参考例 44 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (50 mg) と tert-ブチルアミン (27 μ l) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (46 mg, 77%) を固体として得た。

【1056】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 3.99 (3H, s), 6.81 (1H, br s), 6.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=5.1, 1.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.75 (

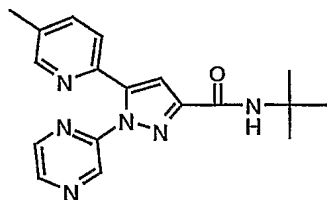
1 H, d, $J=5.1$ Hz), 9.05 (1 H, d, $J=1.2$ Hz).
ESI-MS m/z : 353 ($M+H$)⁺.

【1057】

【実施例 76】 N-tert-ブチル-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1058】

【化 167】



【1059】

参考例 45 の 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.253 g) と tert-ブチルアミン (0.190 ml) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (0.145 g, 48%) を固体として得た。

【1060】

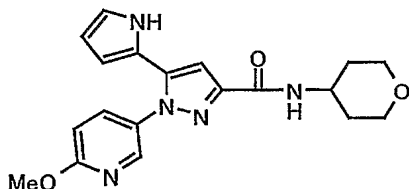
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.33 (3H, s), 6.87 (1H, br s), 7.19 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=8.1, 1.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 8.32-8.37 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=1.4$ Hz).
ESI-MS m/z : 337 ($M+H$)⁺.

【1061】

【実施例 77】 N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1062】

【化 168】



【1063】

参考例 46 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.222 g) と テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン (0.142 g) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (219 mg, 76%) を固体として得た。

【1064】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.58-1.68 (2H, m), 1.97-2.02 (2H, m), 3.54 (2H, ddd, $J=11.7, 11.7, 2.2$ Hz), 3.98-4.03 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.16-4.25 (1H, m), 5.80-5.82 (1H, m), 6.14-6.16 (1H, m), 6.83-6.86 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.21 (

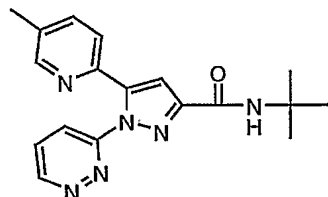
1 H, s), 7.61 (1 H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.28 (1 H, dd, $J=2.7, 0.5$ Hz), 9.18 (1 H, br s).
ESI-MS m/z : 368 (M+H)⁺.

【1065】

[実施例 78] N-tert-ブチル-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1066】

【化169】



【1067】

参考例 47 の 5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.223 g) と tert-ブチルアミン (0.250 ml) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (0.202 g, 77%) を固体として得た。

【1068】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9 H, s), 2.31 (3 H, s), 6.84 (1 H, br s), 7.19 (1 H, s), 7.50-7.60 (2 H, m), 7.64 (1 H, dd, $J=8.6, 4.9$ Hz), 7.91 (1 H, dd, $J=8.6, 1.5$ Hz), 8.12-8.23 (1 H, m), 9.14 (1 H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).

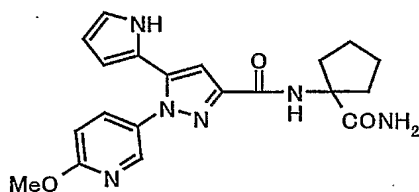
ESI-MS m/z : 337 (M+H)⁺.

【1069】

[実施例 79] N-(1-カルバモイル-1-シクロペンチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1070】

【化170】



【1071】

参考例 46 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.222 g) と参考例 26 の 1-アミノ-1-シクロペンタンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (0.341 g) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (253 mg, 82%) を固体として得た。

【1072】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.75-1.88 (4 H, m), 2.09-2.16 (2 H, m), 2.41-2.49 (2 H, m), 4.02 (3 H, s), 5.33 (1 H, br s), 5.77-5.79 (1 H, m), 6.12-6.14 (1 H, m), 6.77 (1 H, br s), 6.85 (1 H, d, $J=8.8$ Hz),

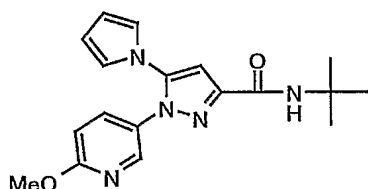
6.96-6.98 (1H, m), 7.22 (1H, br s), 7.23 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 9.21 (1H, br s).
ESI-MS m/z : 395 (M+H)⁺.

【1073】

[実施例 80] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1074】

【化171】



【1075】

参考例 48 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.221 g) と tert-ブチルアミン (0.148 ml) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (222 mg, 83%) を固体として得た。

【1076】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 3.95 (3H, s), 6.28-6.29 (2H, m), 6.63-6.64 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.82 (1H, br s), 6.89 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.9, 2.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

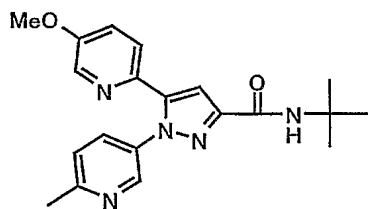
ESI-MS m/z : 340 (M+H)⁺.

【1077】

[実施例 81] N-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1078】

【化172】



【1079】

参考例 49 の 5-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.143 g) と tert-ブチルアミン (96.3 μ l) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.130 g, 76%) を固体として得た。

【1080】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.84 (1H, br s), 7.13 (1H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=8.3, 2.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.

40 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

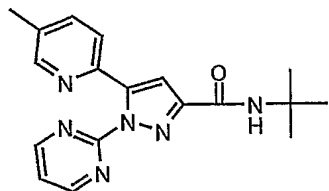
FAB-MS m/z : 366 ($M+H$)⁺.

【1081】

[実施例82] N-tert-ブチル-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1082】

【化173】



【1083】

参考例50の5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.250 g) と tert-ブチルアミン (0.186 ml) とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (0.245 g, 81%) を固体として得た。

【1084】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 2.33 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.55-7.57 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.72 (2H, d, $J=4.9$ Hz).

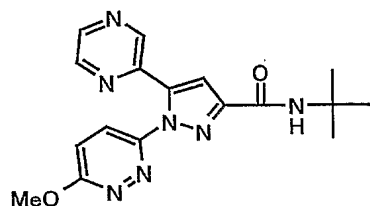
EI-MS m/z : 336 (M^+).

【1085】

[実施例83] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1086】

【化174】



【1087】

参考例51の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.232 g) と tert-ブチルアミン (0.148 ml) とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (210 mg, 75%) を固体として得た。

【1088】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s), 4.12 (3H, s), 6.81 (1H, br s), 7.18 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.39 (1H, dd, $J=2.3, 1.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

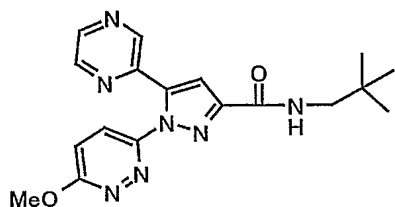
ESI-MS m/z : 354 ($M+H$)⁺.

【1089】

【実施例84】N-(2,2-ジメチルプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1090】

【化175】



【1091】

参考例51の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.232g)とネオペンチルアミン(0.166ml)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(223mg, 77%)を固体として得た。

【1092】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (9H, s), 3.29 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.13 (3H, s), 7.00-7.04 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J=2.4, 1.5\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

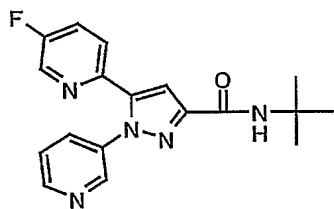
ESI-MS m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1093】

【実施例85】N-tert-ブチル-5-(5-フルオロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1094】

【化176】



【1095】

参考例52の5-(5-フルオロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(150mg)とtert-ブチルアミン(111 μ l)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(56mg, 31%)を固体として得た。

【1096】

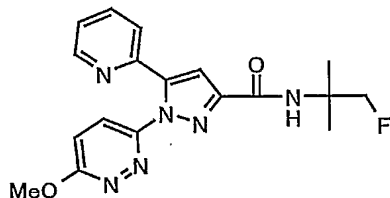
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.84 (1H, br s), 7.21 (1H, s), 7.37 (1H, ddd, $J=8.1, 4.9, 0.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, ddd, $J=8.8, 7.8, 2.9\text{Hz}$), 7.54 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 0.5\text{Hz}$), 7.74 (1H, ddd, $J=8.1, 2.4, 1.5\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.54 (1H, dd, $J=2.4, 0.5\text{Hz}$), 8.61 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1097】

【実施例86】N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-

3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
 【1098】
 【化177】



【1099】

参考例9の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(297mg)と参考例71の2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン塩酸塩(128mg)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(207mg, 56%)を固体として得た。

【1100】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (6H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 4.13 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J=47.4\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.18-7.22 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 8.36-8.38 (1H, m).

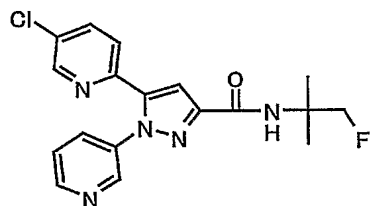
ESI-MS m/z : 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1101】

[実施例87] N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1102】

【化178】



【1103】

参考例25の5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(301mg)と参考例71の2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン塩酸塩(128mg)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(186mg, 50%)を固体として得た。

【1104】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (6H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.59 (2H, d, $J=47.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=4.2, 2.1\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70-7.77 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.63 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$).

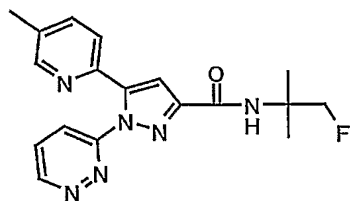
ESI-MS m/z : 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1105】

[実施例88] N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1106】

【化179】



【1107】

参考例47の5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(167mg)と参考例71の2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン塩酸塩(75.7mg)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(102mg, 48%)を固体として得た。

【1108】

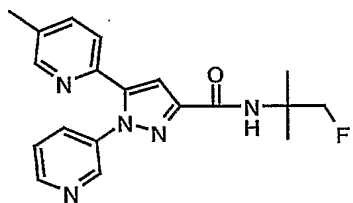
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (6H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 2.32 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J=47.4\text{Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.5, 4.9\text{Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=8.7, 1.3\text{Hz}$), 8.17 (1H, s), 9.15 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1109】

[実施例89] N-(2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1110】

【化180】



【1111】

参考例37の5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(102mg)と参考例71の2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン塩酸塩(46.4mg)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(36mg, 28%)を固体として得た。

【1112】

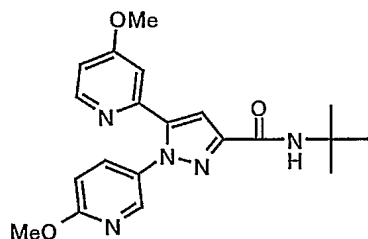
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (6H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 2.31 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.58 (2H, dd, $J=47.5, 6.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.50-7.58 (2H, dd, $J=18.1, 7.3\text{Hz}$), 7.65 (1H, dt, $J=10.5, 4.3\text{Hz}$), 7.91-7.95 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 9.13-9.16 (1H, m).
ESI-MS m/z : 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1113】

[実施例90] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メトキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1114】

【化181】



【1115】

参考例53の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メトキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(300mg)とtert-ブチルアミン(144 μ l)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(152mg, 43%)をアモルファスとして得た。

【1116】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.84 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.74 (1H, dd, $J=5.74, 2.44\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.79\text{Hz}$), 6.82 (1H, br), 6.97 (1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.79, 2.69\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.69\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=5.74\text{Hz}$).

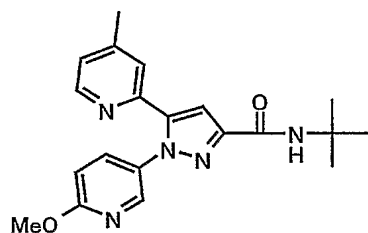
FAB-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1117】

[実施例91] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1118】

【化182】



【1119】

参考例54の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(300mg)とtert-ブチルアミン(152 μ l)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(315mg, 89%)を固体として得た。

【1120】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.36 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.79\text{Hz}$), 6.83 (1H, br), 7.03 (1H, d, $J=5.01\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J=8.79, 2.69\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.69\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=5.01\text{Hz}$).

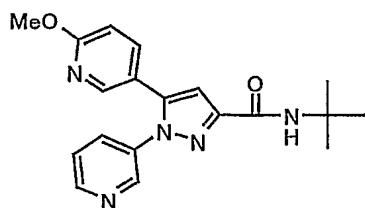
FAB-MS m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1121】

[実施例92] N-tert-ブチル-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1122】

【化183】



【1123】

参考例55の5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.255g)とtert-ブチルアミン(0.275ml)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(0.164g, 54%)を固体として得た。

【1124】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.93 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, br), 7.01 (1H, s), 7.32-7.40 (2H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.61 (1H, d like, $J=2.9\text{Hz}$)

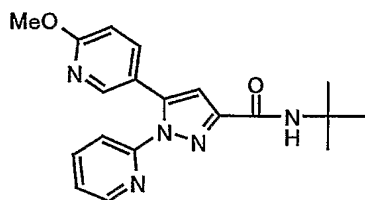
ESI-MS m/z : 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1125】

[実施例93] N-tert-ブチル-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1126】

【化184】



【1127】

参考例56の5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.132g)とtert-ブチルアミン(0.150ml)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(0.117g, 75%)を固体として得た。

【1128】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.25-7.34 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.79-7.86 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.41 (1H, dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 352 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

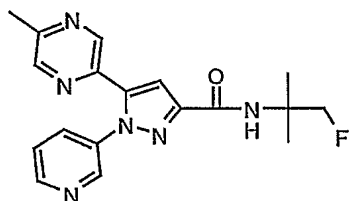
【1129】

[実施例94] N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-(5-メチル-2

ーピラジニル) - 1 - (3-ピリジル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1130】

【化185】



【1131】

参考例36の5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.250g)と参考例71の2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン塩酸塩(0.125g)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(0.281g, 89%)を固体として得た。

【1132】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (6H, m), 2.57 (3H, s), 4.54 (1H, s), 4.66 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$), 7.76-7.79 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.63-8.65 (1H, m), 8.66 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

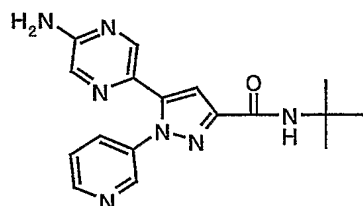
EI-MS m/z : 354 (M^+).

【1133】

[実施例95] N-tert-ブチル-5-(5-アミノ-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1134】

【化186】



【1135】

1) N-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例57の5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.279g)とtert-ブチルアミン(0.152ml)とを用いて、実施例1と同様の方法でN-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.236g, 74%)を固体として得た。

【1136】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.53 (9H, s), 6.83 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.63 (1H, dd, $J=4.9, 1.0\text{Hz}$), 9.09-9.10 (1H, m).

EI-MS m/z : 437 (M^+).

【1137】

2) 標題化合物

N-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.230 g) のジクロロメタン (4.6 ml) 溶液に、0℃冷却下トリフルオロ酢酸 (2.3 ml) を加え90分間攪拌後、室温で90分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し標題化合物 (0.160 g, 89%) を固体として得た。

【1138】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.78 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.14 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J=8.2, 4.8 Hz), 7.75-7.80 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.58-8.61 (2H, m).

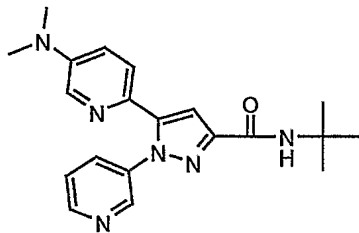
EI-MS m/z: 337 (M⁺).

【1139】

[実施例96] N-tert-ブチル-5-(5-ジメチルアミノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1140】

【化187】



【1141】

実施例71のN-tert-ブチル-5-(5-アミノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (95 mg) のエタノール (10 ml) 溶液に、1N塩酸水溶液 (127 μl)、37%ホルマリン水溶液 (361 μl)、及び酸化白金 (IV) (32 mg) を加え水素 (3.5 atm) 雰囲気下、室温で1時間激しく振とうした。反応液の触媒を濾去し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、標題化合物 (32 mg, 41%) を固体として得た。

【1142】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.99 (6H, s), 6.84 (1H, br s), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 3.2 Hz), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (1H, ddd, J=8.1, 4.9, 0.7 Hz), 7.77 (1H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.5 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.55-8.58 (2H, m).

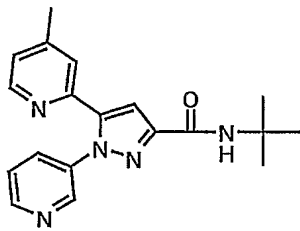
ESI-MS m/z: 365 (M+H)⁺.

【1143】

[実施例97] N-tert-ブチル-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1144】

【化188】



【1145】

参考例58の5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(280mg)とtert-ブチルアミン(209 μ l)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(64.7mg, 19%)をアモルファスとして得た。

【1146】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.38 (3H, s), 6.85 (1H, br), 7.05 (1H, d, $J=5.01\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=8.18, 4.76\text{Hz}$), 7.75 (1H, ddd, $J=8.18, 2.56, 1.47\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=5.01\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.56\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=4.76, 1.47\text{Hz}$).

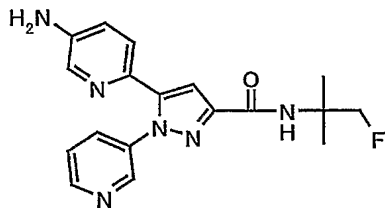
FAB-MS m/z : 336 ($M+H$) $^+$.

【1147】

[実施例98] N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1148】

【化189】



【1149】

1) N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例41の5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(250mg)と参考例71の2-アミノ-1-フルオロ-2-プロパン塩酸塩(100mg)とを用いて、実施例7と同様の方法でN-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(217mg, 73%)を固体として得た。

【1150】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.60 (15H, m), 4.60 (2H, d, $J=47.6\text{Hz}$), 6.66 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.33-7.43 (2H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.55-8.60 (2H, m).

【1151】

2) 標題化合物

N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (212mg) を用いて、実施例 71 と同様の方法で標題化合物 (113mg, 68%) を固体として得た。

【1152】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (6H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 3.85 (2H, s), 4.60 (2H, d, $J=47.4\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J=8.5, 2.9\text{Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=8.3, 4.9\text{Hz}$), 7.73-7.77 (1H, m), 7.89-7.90 (1H, m), 8.54-8.58 (2H, m).

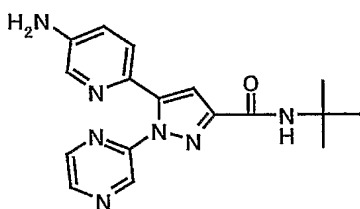
ESI-MS m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1153】

[実施例 99] N-tert-ブチル-5-(5-アミノ-2-ピリジル)-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1154】

【化190】



【1155】

1) N-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 59 の 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (280mg) と tert-ブチルアミン (307 μ l) を用いて、実施例 1 と同様の方法で N-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (314mg, 98%) を固体として得た。

【1156】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.52 (9H, s), 6.57 (1H, br s), 6.87 (1H, br s), 7.18 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98-8.04 (1H, m), 8.21 (1H, dd, $J=2.7, 0.7\text{Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J=2.4, 1.5\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.86 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1157】

2) 標題化合物

N-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (305mg) を用いて、実施例 95 と同様の方法で標題化合物 (220mg, 91%) を固体として得た。

【1158】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.74-3.96 (1H, br), 6.88 (1H, br s), 7.00 (1H, dd, $J=8.5$, 2.7Hz), 7.10 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=8.5$, 0.5Hz), 7.81 (1H, dd, $J=2.7$, 0.5Hz), 8.38 (1H, dd, $J=2.4$, 1.5Hz), 8.54 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

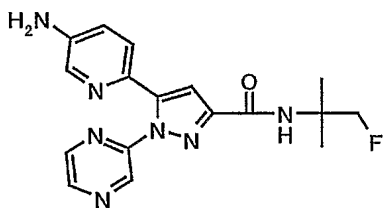
ESI-MS m/z : 338 ($M+H$) $^+$.

【1159】

[実施例100] N-(2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-5-[5-アミノ-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1160】

【化191】



【1161】

1) N-(2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例59の-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(80mg)と参考例71の2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチルアミン塩酸塩(80mg)とを用いて、実施例7と同様の方法でN-(2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(89mg, 93%)を固体として得た。

【1162】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (6H, d, $J=2.0$ Hz), 1.52 (9H, s), 4.60 (2H, d, $J=47.6$ Hz), 6.54 (1H, br s), 6.91 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.99-8.05 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.33 (1H, dd, $J=2.4$, 1.5Hz), 8.56 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

ESI-MS m/z : 456 ($M+H$) $^+$.

【1163】

2) 標題化合物

N-(2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピリジル]-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(88mg)を用いて、実施例95と同様の方法で標題化合物(67mg, 93%)を固体として得た。

【1164】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (6H, d, $J=2.0$ Hz), 3.71-4.00 (2H, br), 4.60 (2H, d, $J=47.6$ Hz), 6.92 (1H, br s), 7.00 (1H, dd, $J=8.5$, 2.7Hz), 7.10 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J=2.4$, 1.5Hz), 8.55 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

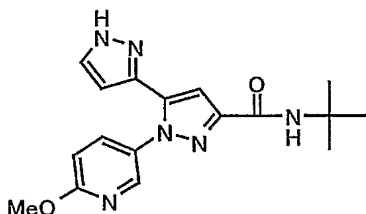
ESI-MS m/z : 356 (M+H)⁺.

【1165】

[実施例101] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1166】

【化192】



【1167】

参考例60の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.222g)とtert-ブチルアミン(0.148ml)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(124mg, 46%)を固体として得た。

【1168】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 3.99 (3H, s), 6.08 (1H, d, J=2.4Hz), 6.81 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, br s), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 8.25 (1H, d, J=2.7Hz).

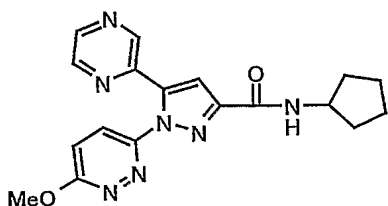
ESI-MS m/z : 341 (M+H)⁺.

【1169】

[実施例102] N-シクロペンチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1170】

【化193】



【1171】

参考例51の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.232g)とシクロペンチルアミン(0.139ml)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(247mg, 86%)を固体として得た。

【1172】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.49-1.58 (2H, m), 1.63-1.78 (4H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 4.12 (3H, s), 4.39-4.48 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=7.6Hz), 7.18 (1H, d, J=9.3Hz), 7.34 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=9.0Hz), 8.39 (1H, dd, J=2.4, 1.5Hz), 8.51 (1H, d, J=2.4Hz), 8.86 (1H, d, J=1.5Hz).

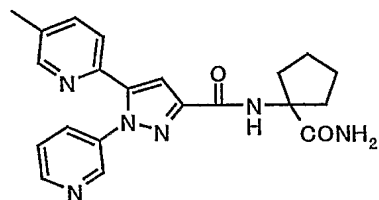
ESI-MS m/z : 366 (M+H)⁺.

【1173】

[実施例103] N-(1-カルバモイル-1-シクロペンチル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1174】

【化194】



【1175】

参考例37の5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.253 g) と参考例26の1-アミノ-1-シクロペンタンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (0.335 g) とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物 (0.180 g, 51%) を固体として得た。

【1176】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.60-1.75 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.29 (3H, s), 6.84 (1H, br), 7.08 (1H, br), 7.28 (1H, s), 7.50 (1H, dd, $J=8.1, 4.6$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.25 (1H, d like, $J=1.5$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.60 (1H, dd, $J=4.6, 1.5$ Hz).

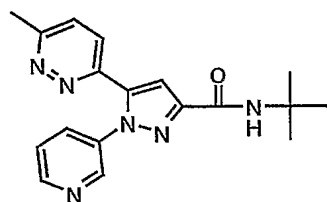
ESI-MS m/z : 391 ($M+H$) $^+$.

【1177】

[実施例104] N-tert-ブチル-5-(6-メチル-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1178】

【化195】



【1179】

参考例61の5-(6-メチル-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.247 g) と tert-ブチルアミン (0.280 ml) とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (0.148 g, 50%) を固体として得た。

【1180】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.71 (3H, s), 6.84 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.36-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.80-7.87 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.62 (1H, dd, $J=4.8, 1.5$ Hz).

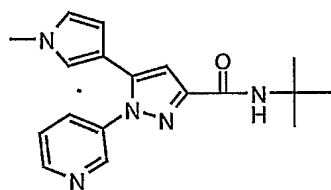
ESI-MS m/z : 337 ($M+H$) $^+$.

【1181】

【実施例105】 N-tert-ブチル-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1182】

【化196】



【1183】

参考例62の5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(100mg)のテトラヒドロフラン(3.0ml)溶液に、室温で水(1.0ml)及び水酸化リチウム-水和物(14.2mg)を加え終夜攪拌後、更に反応液に水酸化リチウム-水和物(14.2mg)を加え終夜攪拌した。反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)に溶解し、室温でtert-ブチルアミン(71.0μl)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(97.0mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68.5mg)を加え3日間攪拌した。反応液溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、更に水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル)で精製し、標題化合物(67.0mg, 25%)を固体として得た。

【1184】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.60 (3H, s), 5.83-5.84 (1H, m), 6.47 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 6.50 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.80 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=8.2, 4.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, dt, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$), 8.63 (1H, dd, $J=4.9, 1.1\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

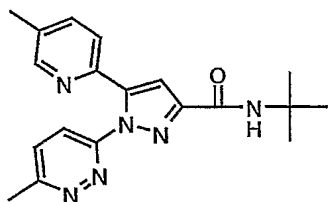
EI-MS m/z : 323 (M^+).

【1185】

【実施例106】 N-tert-ブチル-1-(6-メチル-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1186】

【化197】



【1187】

参考例64の1-(6-メチル-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.230g)とtert-ブチルアミン(

0.163 ml) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.196 g, 72%) を固体として得た。

【1188】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.75 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.47-7.56 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.18-8.19 (1H, m).

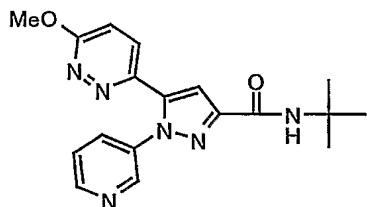
ESI-MS m/z : 350 (M^+).

【1189】

[実施例 107] N-tert-ブチル-5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1190】

【化198】



【1191】

参考例 65 の 5-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.303 g) と tert-ブチルアミン (0.321 ml) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.185 g, 52%) を固体として得た。

【1192】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 4.11 (3H, s), 6.84 (1H, br s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.78-7.84 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$).

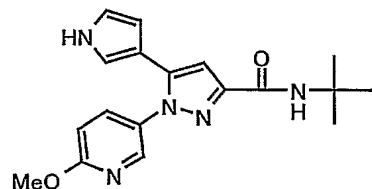
ESI-MS m/z : 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1193】

[実施例 108] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1194】

【化199】



【1195】

参考例 66 と同様の方法で得た 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (148 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 懸濁液に、室温で水 (3.0 ml)、メタノール (

2.0 ml)、及び水酸化リチウム一水和物(40.0 mg)を加え終夜撹拌した。反応液に1N塩酸水溶液(948 μ l)を加えた後、反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 ml)とtert-ブチルアミン(150 μ l)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(182 mg)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(130 mg)を加え、室温で18日間撹拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び水を加え分液し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ジクロロメタン)で精製し、標題化合物(125 mg, 78%)を固体として得た。

【1196】

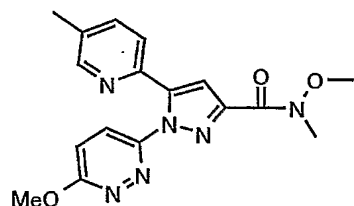
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.99 (3H, s), 5.98-6.06 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 6.70-6.75 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 7.62 (1H, ddd, $J=8.8, 2.7, 0.7\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.44 (1H, br s).
EI-MS m/z : 339 (M^+).

【1197】

[実施例109] N-メトキシ-N-メチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1198】

【化200】



【1199】

参考例67の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(250 mg)とN,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(117 mg)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(106 mg, 37%)を固体として得た。

【1200】

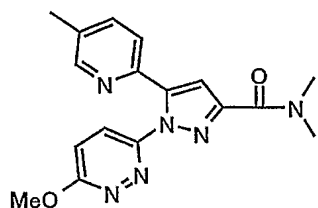
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 3.49 (3H, br), 3.82 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J=8.91\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=7.94, 2.20\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.91\text{ Hz}$), 8.25 (1H, s).
FAB-MS m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1201】

[実施例110] N,N-ジメチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1202】

【化201】



【1203】

参考例67の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(349mg)とジメチルアミン塩酸塩(183mg)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(183mg, 47%)を固体として得た。

【1204】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.40 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.28\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=7.94\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=7.94, 2.20\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=9.28\text{Hz}$), 8.24 (1H, s).

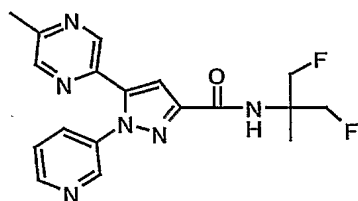
FAB-MS m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1205】

[実施例111] N-[(2-フルオロ-1-フルオロメチル-1-メチル)エチル]-5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1206】

【化202】



【1207】

参考例36の5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(281mg)と参考例70の2-アミノ-1-フルオロ-2-(フルオロメチル)プロパン塩酸塩(146mg)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(171mg, 46%)を固体として得た。

【1208】

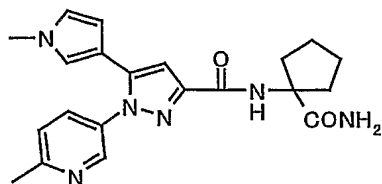
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 2.57 (3H, s), 4.59-4.83 (4H, m), 7.04 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.38-7.42 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.64-8.66 (2H, m).
ESI-MS m/z : 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1209】

[実施例112] N-(1-カルバモイル-1-シクロペンチル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1210】

【化203】



【1211】

参考例43の1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.248g)と参考例26の1-アミノシクロペンタン-1-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(0.322g)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(0.298g, 86%)を固体として得た。

【1212】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.56-1.71 (4H, m), 1.94-2.17 (4H, m), 2.56 (3H, s), 5.73 (1H, t like, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, t like, $J=2.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, t like, $J=2.0\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 6.84 (1H, br), 7.05 (1H, br), 7.42 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=8.3, 2.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

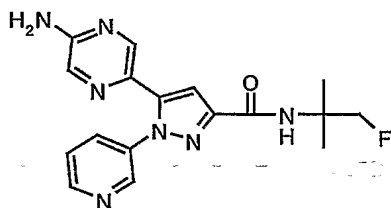
ESI-MS m/z : 393 ($M+H$) $^+$.

【1213】

[実施例113] N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-(5-アミノ-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1214】

【化204】



【1215】

1) N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例57の-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.450g)と参考例71の2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン塩酸塩(0.195g)とを用いて、実施例1と同様の方法でN-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.470g, 88%)を固体として得た。

【1216】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 1.50 (6H, m), 1.53 (9H, s), 4.54 (1H, s), 4.66 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.37-7.40 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.75-7.78 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.57 (1H, d,

$J = 2.4 \text{ Hz}$), 8.63 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5 \text{ Hz}$), 9.11 (1H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 455 (M^+).

【1217】

2) 標題化合物

N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.460 g) を用いて、実施例 95 と同様の方法で標題化合物 (0.235 g, 65%) を固体として得た。

【1218】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (3H, s), 1.50 (3H, s), 4.54 (1H, s), 4.66 (1H, s), 4.79 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 8.2, 4.8 \text{ Hz}$), 7.76-7.78 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$), 8.58 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.60-8.61 (1H, m).

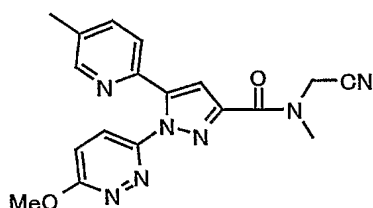
EI-MS m/z : 355 (M^+).

【1219】

[実施例 114] N-シアノメチル-N-メチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1220】

【化205】



【1221】

参考例 67 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (250 mg) と (メチルアミノ) アセトニトリル塩酸塩 (128 mg) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (128 mg, 44%) を固体として得た。

【1222】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 3.26 (1.5H, s), 3.60 (1.5H, s), 4.13 (3H, s), 4.53 (1H, s), 5.02 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 9.16 \text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J = 7.69 \text{ Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J = 7.69, 2.08 \text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 26.1, 9.16 \text{ Hz}$), 8.24 (1H, s).

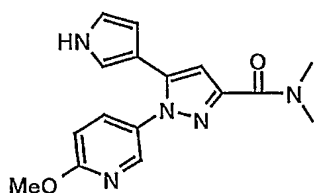
FAB-MS m/z : 364 ($M+H$) $^+$.

【1223】

[実施例 115] N,N-ジメチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1224】

【化206】



【1225】

参考例66の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(250mg)とジメチルアミン塩酸塩(86mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(100mg, 37%)を固体として得た。

【1226】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.13 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.64 (1H, dd, $J=3.66, 2.69\text{Hz}$), 6.73 (1H, q, $J=2.32\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.79\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.69\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.79, 2.69\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.69\text{Hz}$), 8.43 (1H, br).

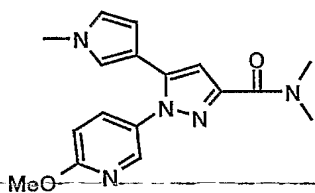
FAB-MS m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1227】

[実施例116] N, N-ジメチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1228】

【化207】



【1229】

参考例68の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(200mg)とジメチルアミン塩酸塩(82mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(47mg, 21%)を固体として得た。

【1230】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.12 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.90 (1H, dd, $J=2.69, 1.83\text{Hz}$), 6.47 (1H, t, $J=1.83\text{Hz}$), 6.51 (1H, t, $J=2.69\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.79\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.79, 2.69\text{Hz}$), 8.25 (1H, dd, $J=2.69, 0.49\text{Hz}$).

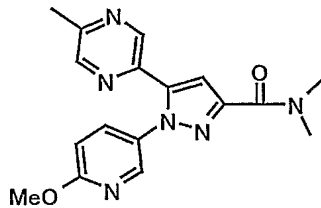
FAB-MS m/z : 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1231】

[実施例117] N, N-ジメチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1232】

【化208】



【1233】

参考例69の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(5-メチル-2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.50g)とジメチルアミン塩酸塩(0.393g)とを用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(0.205g, 37%)を固体として得た。

【1234】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.61-7.64 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.36 (1H, m), 8.60 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

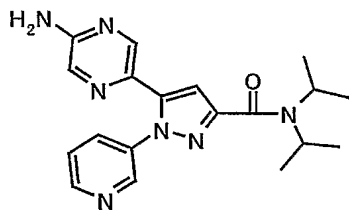
EI-MS m/z : 338 (M^+).

【1235】

[実施例118] 5-(5-アミノ-2-ピラジニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N,N-ジイソプロピルアミド

【1236】

【化209】



【1237】

1) 5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N,N-ジイソプロピルアミド

参考例57の5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.675g)とジイソプロピルアミン(0.496ml)とを用いて、実施例1と同様の方法で5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N,N-ジイソプロピルアミド(0.504g, 61%)をアモルファスとして得た。

【1238】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.72 (12H, m), 1.54 (9H, s), 3.60 (1H, m), 4.71 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.35-7.38 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.57-8.59 (2H, m), 9.15 (1H, s).

EI-MS m/z : 465 (M^+).

【1239】

2) 標題化合物

5-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ピラジニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N,N-ジイソプロピルアミド(0.494 g)を用いて、実施例95の2)と同様の方法で標題化合物(0.250 g, 63%)を固体として得た。

【1240】

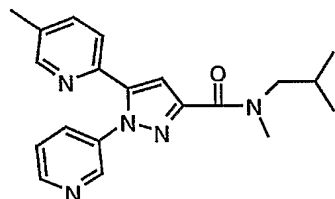
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.27 (6H, m), 1.55-1.56 (6H, m), 3.59 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.84 (2H, br s), 6.91 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=8.1, 4.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.83-7.84 (1H, m), 8.16-8.17 (1H, m), 8.56-8.57 (2H, m).
FAB-MS m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1241】

[実施例119] N-イソブチル-N-メチル-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1242】

【化210】



【1243】

参考例37の5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(100 mg)とN-メチルイソブチルアミン(64 μl)とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(66 mg, 53%)を固体として得た。

【1244】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J=6.59$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=6.59$ Hz), 2.09 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.13 (1.65H, s), 3.39 (1.35H, s), 3.42 (1H, d, $J=6.57$ Hz), 3.70 (1H, d, $J=6.57$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.20$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=8.18, 4.88$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=10.99, 8.18$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=5.37$ Hz), 7.74 (1H, t, $J=10.38$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.51 (1H, dd, $J=4.15, 2.56$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=4.52$ Hz).

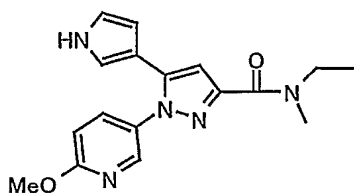
FAB-MS m/z : 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1245】

[実施例120] N-エチル-N-メチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1246】

【化 2 1 1】



【1 2 4 7】

参考例 66 の 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (150 mg) と N - エチルメチルアミン (59 μ l) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (84 mg, 48%) を固体として得た。

【1 2 4 8】

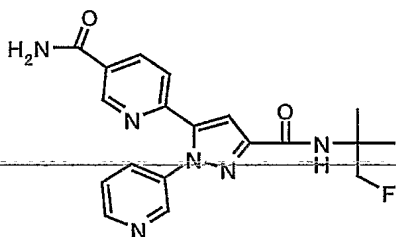
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 3.10 (1.5H, s), 3.36 (1.5H, s), 3.60 (1H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 3.81 (1H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 3.97 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=5.74\text{ Hz}$), 6.73 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J=8.67\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.67, 2.56\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=1.32\text{ Hz}$), 8.43 (1H, br).
FAB-MS m/z : 326 ($M+H$) $^+$.

【1 2 4 9】

[実施例 121] N - (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 5 - (5 - カルバモイル - 2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1 2 5 0】

【化 2 1 2】



【1 2 5 1】

1) N - (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 5 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

参考例 73 の 5 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (146 mg) と参考例 71 の 2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチルエチルアミン塩酸塩 (96 mg) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で N - (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 5 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 1 - (3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (137 mg, 75%) を固体として得た。

【1 2 5 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (6H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.59 (2H, d, $J=47.6\text{ Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J=8.4, 4.5\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=8.3, 1.0\text{ Hz}$), 7.73 - 7.74 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.64 (1H, dd

, $J=1.1, 0.5 \text{ Hz}$), $8.67 (1\text{H}, \text{dd}, J=4.9, 1.5 \text{ Hz})$.

【1253】

2) 標題化合物

N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (175 mg) を用いて、実施例 21 と同様の方法で標題化合物 (140 mg, 76%) を固体として得た。

【1254】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.39 (6H, d, $J=1.5 \text{ Hz}$), 4.60 (2H, d, $J=47.4 \text{ Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.52 (1H, dd, $J=8.2, 4.8 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.81-7.93 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, m), 8.60-8.64 (2H, m), 8.78-8.81 (1H, m).

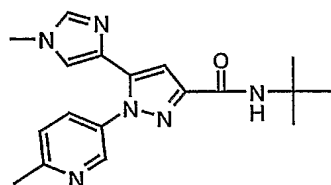
ESI-MS m/z : 383 ($M+H$) $^+$.

【1255】

[実施例 122] N-tert-ブチル-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1256】

【化 213】



【1257】

参考例 72 の 5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (100 mg) と tert-ブチルアミン (45 μl) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (88 mg, 74%) を固体として得た。

【1258】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.48 (9H, s), 2.62 (3H, s), 3.66 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=1.2 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.24 (1H, t, $J=6.7 \text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J=8.3, 2.4 \text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.4 \text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 339 ($M+H$) $^+$.

【1259】

[実施例 123] N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (実施例 23 の別途合成)

参考例 73 の 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3.50 g) と tert-ブチルアミン (2.53 ml) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (3.40 g, 82%) を固体として得た。

【1260】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.49 (9H, s), 6.82 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.41 (1H, q, $J=4.4 \text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.3 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=6.6 \text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=8.2, 2.1 \text{ Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=2.2 \text{ Hz}$), 8.63-8.67 (2H, m).

【1261】

【実施例 124】 N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (実施例 26 の別途合成)

実施例 123 の N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.04 g) の 2M アンモニア-エタノール (50 ml) 溶液に、ニッケル-シリカゲル/アルミナ (~65% 含有, 1.0 g) を加え、水素 (8 atm) 雰囲気下のオートクレープ中 120℃ で 2.5 時間撹拌した。空冷後、反応液をセライトろ過し、ろ液溶媒を減圧下留去し得られた残渣を水 (100 ml) と酢酸 (20 ml) に溶解し、室温で亜硝酸ナトリウム (2.03 g) を加え 2 時間撹拌した。氷冷下、反応液にクロロホルム (150 ml) を加えた後、炭酸水素ナトリウムを発泡がとまるまで徐々に加えアルカリ性とした後、有機層を分離し、更に水層をメタノール-クロロホルム (1:10) で抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、標題化合物 (820 mg, 39%) を得た。

【1262】

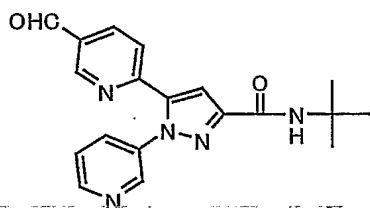
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.30 (1H, s), 4.73 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=8.1, 4.9$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.74-7.79 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz).

【1263】

【実施例 125】 N-tert-ブチル-5-(5-ホルミル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1264】

【化 214】



【1265】

実施例 124 の N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (807 mg) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、室温で 1,1,1-トリス(アセトキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソル-3(1H)-オン (Desse-Martin 試薬, 1.21 g) を加え終夜撹拌した。反応液に、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (676 mg, 84%) をアモルファスとして得た。

【1266】

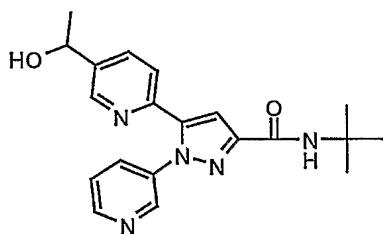
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 6.84 (1H, s), 7.38-7.42 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.77 (1H, t, $J=4.2$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.2, 2.1$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.07 (1H, s).

【1267】

【実施例 126】 N-tert-ブチル-5-[5-(1-ヒドロキシエチル)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1268】

【化 215】



【1269】

アルゴン雰囲気、 -78°C 冷却下、実施例 125 の N-tert-ブチル-5-(5-ホルミル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (75.0 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.90 M のテトラヒドロフラン溶液, $286\ \mu\text{l}$) を滴下後、18 分間攪拌した。反応液に、水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (34 mg, 43%) を油状物として得た。

【1270】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.51 (3H, d, $J=6.4\ \text{Hz}$), 2.55 (1H, s), 4.93 (1H, d, $J=6.3\ \text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=8.1$, $4.9\ \text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.1\ \text{Hz}$), 7.75-7.80 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J=4.6\ \text{Hz}$).

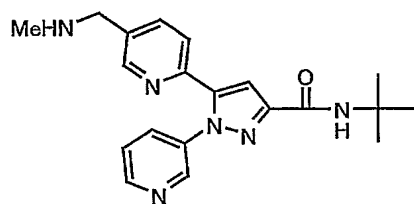
ESI-MS m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

【1271】

【実施例 127】 N-tert-ブチル-5-[5-(メチルアミノ)メチル-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1272】

【化 216】



【1273】

実施例 125 の N-tert-ブチル-5-(5-ホルミル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (57 mg)、酢酸 (93.3 μl)、及びメチルアミン塩酸塩 (55 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (51 mg) を加え終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルム-メタノール (10:1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、標題化合物 (28 mg, 47%) を油状物として得た。

【1274】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.70 (3H, s), 2.67 (1H, s), 3.76 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=8.1, 4.9\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.72-7.77 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.53-8.59 (2H, m).

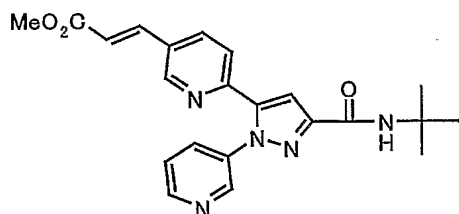
ESI-MS m/z : 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1275】

[実施例128] (2E)-3-{6-[2-(3-ピリジル)-5-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジル} アクリル酸メチルエステル

【1276】

【化217】



【1277】

アルゴン雰囲気、氷冷下、ホスホノ酢酸トリメチル (48 μl) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (55% in oil, 13 mg) を加え25分間攪拌した。反応液に、氷冷下で実施例125のN-tert-ブチル-5-(5-ホルミル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (68.5 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を加え15分間攪拌した。反応液に、水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (41 mg, 50%) を固体として得た。

【1278】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.82 (3H, s), 6.49 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 7.75-7.78 (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.63 (1H, dd, $J=5.2, 1.6\text{ Hz}$).

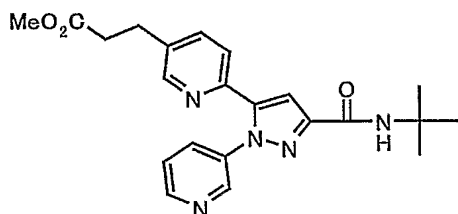
ESI-MS m/z : 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1279】

[実施例129] 3-{6-[2-(3-ピリジル)-5-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジル} プロピオン酸メチルエステル

【1280】

【化 218】



【1281】

水素雰囲気下、実施例 128 の (2E) - 3 - {6 - [2 - (3 - ピリジル) - 5 - (N-tert-ブチルカルバモイル) - 2H-ピラゾール-3-イル] - 3-ピリジル} アクリル酸メチルエステル (35 mg) のメタノール (7 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (水分 52.8%, 71 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液溶媒を減圧下留去し標題化合物 (32 mg, 91%) を油状物として得た。

【1282】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, t, $J=9.9\text{ Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.68 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=8.2, 4.8\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.58-7.60 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$).

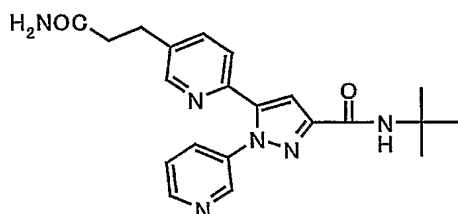
ESI-MS m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1283】

[実施例 130] N-tert-ブチル-5-[5-(2-カルバモイルエチル)-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1284】

【化 219】



【1285】

実施例 129 の 3 - {6 - [1 - (3 - ピリジル) - 3 - (N-tert-ブチルカルバモイル) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 3-ピリジル} プロピオン酸メチルエステル (32 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) と水 (1 ml) 溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (3.6 mg) を加え 4 時間攪拌した。反応液に、1N 塩酸水溶液 (86.4 μl) を加えた後、反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、室温で塩化アンモニウム (42 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (11 mg)、トリエチルアミン (109 μl)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (30 mg) を加え 2 日間攪拌した。反応液溶液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、標題化合物 (21 mg, 68%) を固体として得た。

【1286】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.53 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 5.58 (1H, s), 5.71 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=8.3, 4.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$), 7.76-7.79 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1287】

[実施例131] N-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩(実施例27の別途合成)

実施例123のN-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(1.10g)の2Mアンモニア-エタノール(30ml)溶液に、ニッケル-シリカゲル/アルミナ(〜65%含有, 0.70g)を加え、水素(8atm)雰囲気下のオートクレーブ中120℃で1.5時間攪拌した。空冷後、反応液をセライトろ過し、ろ液溶媒を減圧下留去しN-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(1.06g)を得た。このアミノメチル体(1.16g)のジクロロメタン(50ml)溶液に、室温でトリエチルアミン(0.5ml)とジtert-ブトキシカルボナート(0.760g)を加え3時間攪拌した。反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-ジクロロメタン)で精製し、N-tert-ブチル-5-[5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(890mg, 65%)をアモルファスとして得た。

【1288】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.31-4.32 (2H, m), 5.06 (1H, br s), 6.85 (1H, br s), 7.21 (1H, s), 7.34-7.37 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.67-7.69 (1H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.28-8.34 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.58-8.60 (1H, m).

このtert-ブトキシカルボニルアミノメチル体(1.1g)と1M塩酸-エタノール(90ml)とを用いて、実施例27と同様の方法で標題化合物(980mg, 90%)を固体として得た。

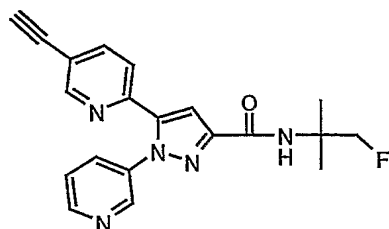
FAB-MS m/z : 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1289】

[実施例132] 5-(5-エチニル-2-ピリジル)-N-(2-フルオロ-1,1-ジメチルエチル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1290】

【化220】



【1291】

参考例 76 の 1-(3-ピリジル)-5-{5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]-2-ピリジル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.260 g) のエタノール (10 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 混合溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加え 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液 (2.00 ml) を加えた後、反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に参考例 71 の 2-アミノ-1-フルオロ-2-メチルプロパン塩酸塩 (0.153 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.122 g)、及び N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) を加え、室温でこの懸濁液にトリエチルアミン (0.280 ml) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.153 g) を加え 4.5 日攪拌した。反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、更に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.183 g, 75%) を固体として得た。

【1292】

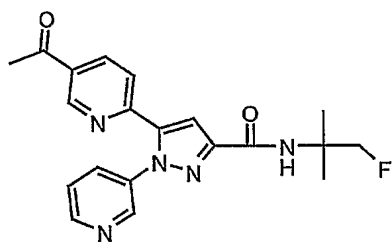
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.27 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.66 (1H, s), 6.89 (1H, br s), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, ddd, $J=8.1$, 4.8, 0.7 Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.2$, 1.0 Hz), 7.75 (1H, ddd, $J=8.2$, 2.4, 1.5 Hz), 7.81 (1H, dd, $J=8.2$, 2.1 Hz), 8.50 (1H, dd, $J=2.2$, 0.7 Hz), 8.55-8.56 (1H, m), 8.63 (1H, dd, $J=4.9$, 1.5 Hz).
ESI-MS m/z : 364 ($M+H$) $^+$.

【1293】

[実施例 133] N-(2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-5-(5-アセチル-2-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1294】

【化 221】



【1295】

実施例 132 の 5-(5-エチニル-2-ピリジル)-N-(2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキキミド (0.120 g) と硫酸第二水銀 (97.9 mg) の 75% 含水アセトン (2 ml) 懸濁液に、硫酸 (0.0360 ml) を加え 2 時間加熱還流した。空冷後、反応液にジクロロメタンと炭酸カリウムを加え、濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (64.5 mg, 51%) をアモルファス固体として得た。

【1296】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.54 (1H, s), 4.66 (1H, s), 6.89 (1H, br s), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.1$, 4.9 Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.78 (1H, ddd, $J=8.1$, 2.4, 1.5 Hz), 8.27 (1H, dd, $J=8.3$, 2.2 Hz), 8.

5.5 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.64–8.66 (1H, m), 8.93 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

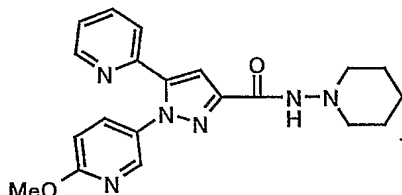
ESI-MS m/z : 382 ($M+H$)⁺.

【1297】

[実施例 134] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-ピペリジン-1-イルアミド

【1298】

【化 222】



【1299】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (200 mg) と N-アミノピペリジン (68 mg) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (230 mg, 89.8%) を固体として得た。

【1300】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40–1.50 (2H, m), 1.75–1.80 (4H, m), 2.86–2.95 (4H, m), 3.96 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20–7.23 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.59–7.72 (3H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.46–8.48 (1H, m).

ESI-MS m/z : 379 ($M+H$)⁺.

また、上記標題化合物のジエチルエーテル溶液に 1.0 M 塩酸-エタノール (0.6 ml) を加え析出晶を濾別し、標題化合物の塩酸塩 (150 mg, 53%) を得た。

【1301】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.40–1.50 (2H, m), 3.20–3.30 (4H, m), 3.9 (3H, s).

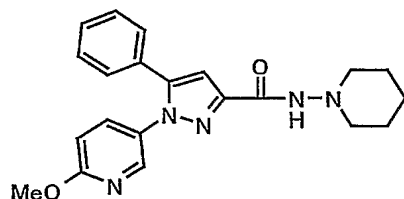
EI-MS m/z : 378 (M^+).

【1302】

[実施例 135] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-ピペリジン-1-イルアミド

【1303】

【化 223】



【1304】

参考例 5 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (300 mg) と N-アミノピペリジン (102 mg) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (250 mg, 65%) を固体として得た。

【1305】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40–1.50 (2H, m), 1.

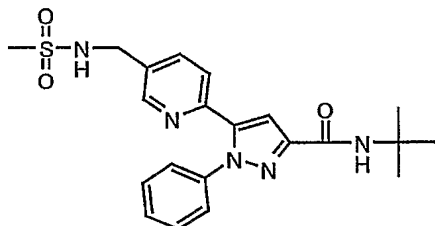
7.5-1.85 (4H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.95 (3H, s), 6.73 (1H, dd, $J=8.8, 0.7$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.20-7.26 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.13 (1H, bs).
EI-MS m/z : 377 (M^+).

【1306】

[実施例136] N-tert-ブチル-5-[5-(メタンスルホニルアミノ)メチル-2-ピリジル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1307】

【化224】



【1308】

実施例74のN-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (67mg) のジクロロメタン (5ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.028ml) とメタンスルホニルクロリド (0.018ml) を加え16時間攪拌した。反応液に、水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (62mg, 75%) をアモルファスとして得た。

【1309】

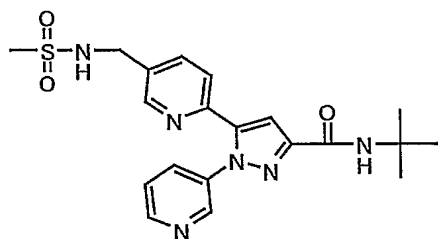
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.95 (3H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.35$ Hz), 5.32 (1H, t, $J=6.35$ Hz), 6.88 (1H, br s), 7.13 (1H, s), 7.25-7.34 (3H, m), 7.36-7.39 (3H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.06, 2.20$ Hz), 8.46 (1H, br s).
EI-MS m/z : 427 (M^+).

【1310】

[実施例137] N-tert-ブチル-5-[5-(メタンスルホニルアミノ)メチル-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1311】

【化225】



【1312】

実施例131のN-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩 (70mg) のジクロロメタン (5ml) 懸濁液に、室温でトリエチルアミン (0.070ml) とメタンス

ルホニルクロリド (0.014 ml) を加え 16 時間攪拌した。反応液に、水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (60 mg, 88%) をアモルファスとして得た。

【1313】

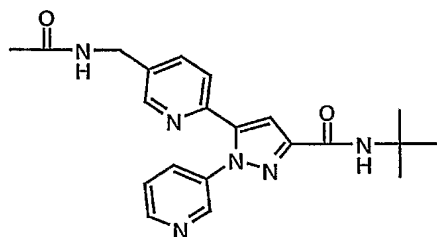
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.96 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J=6.35\text{ Hz}$), 5.32-5.40 (1H, m), 6.85 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.06, 0.49\text{ Hz}$), 7.76-7.82 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J=1.47\text{ Hz}$), 8.47 (1H, t, $J=0.49\text{ Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=4.88, 1.47\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1314】

[実施例 138] N-tert-ブチル-5-[5-(アセチルアミノ)メチル-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1315】

【化 226】



【1316】

実施例 131 の N-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩 (70 mg) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に、室温でトリエチルアミン (0.035 ml) とアセチルクロリド (0.017 ml) を加え 16 時間攪拌した。反応液に、水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (60 mg, 96%) をアモルファスとして得た。

【1317】

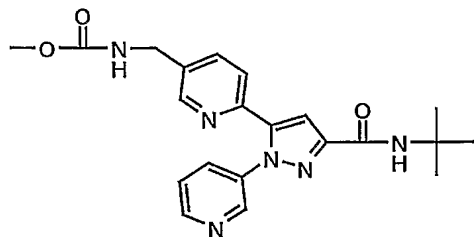
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.04 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J=6.10\text{ Hz}$), 6.25-6.27 (1H, m), 6.85 (1H, br s), 7.14 (1H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=8.06\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.06, 2.20\text{ Hz}$), 7.73-7.76 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=1.95\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J=4.88, 1.46\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1318】

[実施例 139] {6-[5-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2-(3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルメチル}カルバミン酸メチルエステル

【1319】

【化 2 2 7】



【1 3 2 0】

実施例 131 の N-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩 (70 mg) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に、室温でトリエチルアミン (0.070 ml) とクロロギ酸メチル (0.014 ml) を加え 16 時間攪拌した。反応液に、水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (55 mg, 85%) をアモルファスとして得た。

【1 3 2 1】

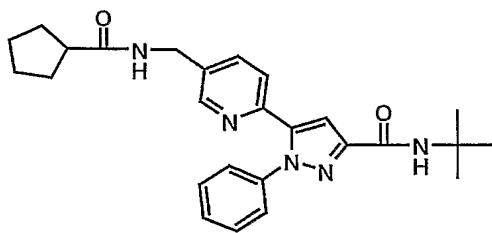
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.70 (3H, s), 4.37 (2H, d, $J=6.10\text{ Hz}$), 5.25-5.30 (1H, m), 6.85 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.06\text{ Hz}$), 7.68-7.77 (2H, m), 8.34 (1H, d, $J=1.71\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=1.46\text{ Hz}$), 8.59 (1H, dd, $J=4.88, 1.47\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1 3 2 2】

[実施例 140] N-tert-ブチル-5-[5-(シクロペンタンカルボニルアミノ)メチル-2-ピリジル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1 3 2 3】

【化 2 2 8】



【1 3 2 4】

実施例 74 の N-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (50 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.030 ml) とシクロペンタンカルボニルクロリド (19 mg) を加え 2 日間攪拌した。反応液に、メタノールを加え 10 分間攪拌後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、標題化合物 (53 mg, 83%) をアモルファスとして得た。

【1 3 2 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.50-1.90 (8H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 4.44 (2H, d, $J=6.10\text{ Hz}$), 6.25-6.30 (1H, m), 6.88 (1H, br s), 7.12 (

1 H, s), 7.19 (1 H, d, $J=8.06$ Hz), 7.26-7.37 (6 H, m), 7.56 (1 H, dd, $J=8.06, 2.20$ Hz), 8.40 (1 H, d, $J=1.71$ Hz).

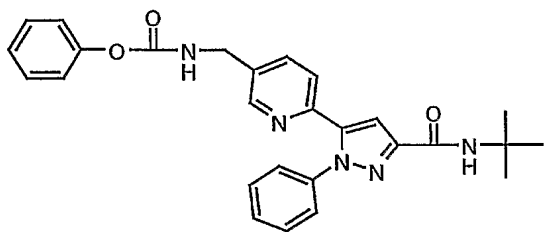
EI-MS m/z : 445 (M^+).

【1326】

[実施例141] {6-[5-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルメチル}カルバミン酸フェニルエステル

【1327】

【化229】



【1328】

実施例74のN-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (50 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.030 ml) とクロロギ酸フェニル (0.018 ml) を加え2日間時間攪拌した。反応液に、メタノールを加え10分間攪拌後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、標題化合物 (48 mg, 70%) をアモルファスとして得た。

【1329】

1 H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.48 (9 H, s), 4.45 (2 H, d, $J=6.10$ Hz), 5.75-5.78 (1 H, m), 6.88 (1 H, br s), 7.10-7.40 (7 H, m), 7.66 (1 H, dd, $J=8.06, 2.20$ Hz), 8.49 (1 H, br s).

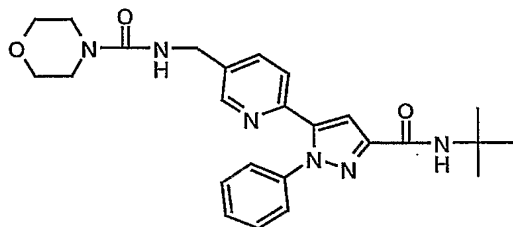
FAB-MS m/z : 470 ($M+H$) $^+$.

【1330】

[実施例142] モルホリン-4-カルボン酸 {6-[5-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルメチル}アミド

【1331】

【化230】



【1332】

実施例74のN-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (50 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (0.030 ml) とクロロギ酸4-ニトロフェニル (30 mg) を加え30分間攪拌後、氷冷下モルホリン (0.030 ml) を加え室温で2日間攪拌した。反応液に、メタノールを加え10分間攪拌後、反応溶媒を減圧下留

去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（メタノール-クロロホルム）で精製し、標題化合物（40mg, 60%）をアモルファスとして得た。

【1333】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.35-3.46 (4H, s), 3.65-3.72 (4H, m), 4.43 (2H, d, $J=5.6$ 2Hz), 5.25-5.32 (1H, m), 6.88 (1H, br s), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.06$ Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J=6.35$ Hz), 8.42 (1H, s).

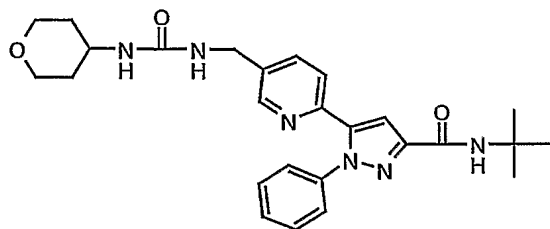
EI-MS m/z : 462 (M^+).

【1334】

[実施例143] N-tert-ブチル-1-フェニル-5-(5-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ウレイド]メチル)-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1335】

【化231】



【1336】

実施例74のN-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（50mg）のジクロロメタン（5ml）溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（0.030ml）とクロロギ酸4-ニトロフェニル（30mg）を加え30分間攪拌後、氷冷下でテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン（0.030ml）を加え室温で2日間攪拌した。反応液に、メタノールを加え10分間攪拌後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（メタノール-ジクロロメタン）で精製し、標題化合物（45mg, 66%）を無色アモルファスとして得た。

【1337】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.67-1.92 (4H, s), 3.42-3.48 (2H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 3.91-3.94 (2H, m), 4.39 (2H, d, $J=6.10$ Hz), 5.35 (1H, d, $J=8.06$ Hz), 6.05 (1H, t, $J=6.10$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=3.17$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.06$ Hz), 7.26-7.28 (2H, m), 7.35-7.39 (3H, m), 7.37 (1H, dd, $J=6.59, 2.93$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=1.71$ Hz).

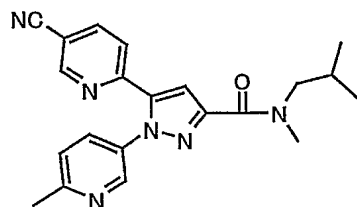
EI-MS m/z : 476 (M^+).

【1338】

[実施例144] 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-メチル-N-イソプロピルアミド

【1339】

【化 2 3 2】



【1 3 4 0】

参考例 75 の 5 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 1 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (150 mg) と イソプロピルアミン (47 mg) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (170 mg, 92%) を固体として得た。

【1 3 4 1】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (1/2 \times 3H, d, $J=6.59\text{ Hz}$), 0.98 (1/2 \times 3H, d, $J=6.84\text{ Hz}$), 2.00-2.20 (1H, m), 2.63 (1/2 \times 3H, s), 2.63 (1/2 \times 3H, s), 3.13 (1/2 \times 3H, s), 3.39 (1/2 \times 3H, s), 3.42 (1/2 \times 2H, d, $J=7.81\text{ Hz}$), 3.70 (1/2 \times 3H, d, $J=7.57\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=8.06\text{ Hz}$), 7.57-7.64 (2H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$), 8.69-8.70 (1H, m).

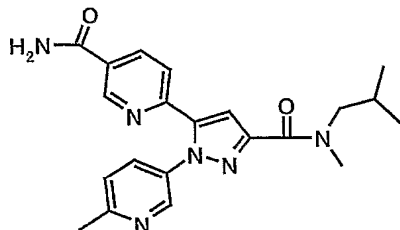
ESI-MS m/z : 374 (M^+).

【1 3 4 2】

[実施例 145] 5 - (5 - カルバモイル - 2 - ピリジル) - 1 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 N-メチル-N-イソプロピルアミド

【1 3 4 3】

【化 2 3 3】



【1 3 4 4】

実施例 144 の 5 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 1 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 N-メチル-N-イソプロピルアミド (170 mg) を用いて、実施例 21 と同様の方法で標題化合物 (110 mg, 61%) を固体として得た。

【1 3 4 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.83 (1/2 \times 3H, d, $J=6.59\text{ Hz}$), 0.90 (1/2 \times 3H, d, $J=6.59\text{ Hz}$), 1.95-2.05 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=10.99\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 7.60-7.65 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 8.16 (1H, br s), 8.28 (1H, dd, $J=8.30, 2.20\text{ Hz}$), 8.39-8.41 (1H, m), 8.84 (1H, d, $J=1.95\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 392 (M^+).

【1346】

[実施例 146] 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-エチル-N-メチルアミド

参考例 24 の 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (450 mg) と N-メチルエチルアミン (120 mg) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (500 mg, 97%) をアモルファスとして得た。

【1347】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.33 (3H, m), 3.13 (1/2 \times 3H, s), 3.41 (1/2 \times 3H, s), 3.63 (1/2 \times 3H, q, $J=7.32\text{ Hz}$), 3.84 (1/2 \times 3H, q, $J=6.84\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.55\text{ Hz}$), 7.35-7.38 (3H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 8.55-8.65 (2H, m).

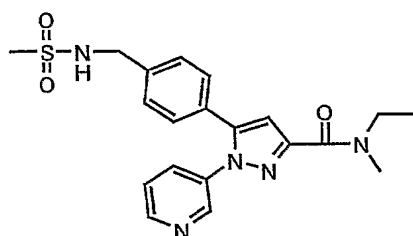
EI-MS m/z : 331 (M^+).

【1348】

[実施例 147] 5-[4-(メタンシルホニルアミノ)メチルフェニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-エチル-N-メチルアミド

【1349】

【化 234】



【1350】

1) 5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-エチル-N-メチルアミド

実施例 146 の 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-エチル-N-メチルアミド (500 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、室温で 1N 塩酸水溶液 (2.8 ml) と 10% パラジウム-炭素 (200 mg) を加え、水素存在下 5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-エチル-N-メチルアミド (270 mg, 53%) をアモルファスとして得た。

EI-MS (m/z): 336 (M^+).

【1351】

2) 標題化合物

上記 5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸N-エチル-N-メチルアミド (270 mg) とメタンシルホニルクロリド (110 mg) とを用いて、実施例 136 と同様の方法で標題化合物 (141 mg, 42%) をアモルファスとして得た。

【1352】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.32 (3H, m), 2.92 (3H, s), 3.12 (1/2 \times 3H, s), 3.40 (1/2 \times 3H, s), 3.62 (1/2 \times 3H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 3.83 (1/2 \times 3H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.32 (2H, d, $J=6.35\text{ Hz}$), 5.43-5.50 (1H,

m), 6.85 (1/2×1H, s), 6.88 (1/2×1H, s), 7.19-7.36 (5H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 8.50-8.55 (2H, m)

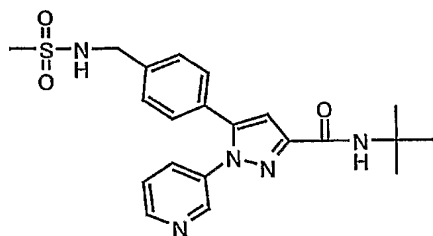
EI-MS m/z: 413 (M⁺).

【1353】

【実施例148】 N-tert-ブチル-5-[4-(メタンスルホニルアミノ)メチルフェニル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1354】

【化235】



【1355】

1) N-tert-ブチル-5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例29の1)のN-tert-ブチル-5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(495mg)を用いて、実施例147の1)と同様の方法でN-tert-ブチル-5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(435mg, 86%)をアモルファスとして得た。

FAB-MS (m/z): 350 (M+H)⁺.

【1356】

2) 標題化合物

tert-ブチル-5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(210mg)とメタンスルホニルクロリド(83mg)とを用いて、実施例136と同様の方法で標題化合物(141mg, 54%)をアモルファスとして得た。

【1357】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.33 (2H, d, J=5.86Hz), 5.11 (1H, t, J=5.86Hz), 6.86 (1H, br s), 6.99 (1H, d, J=0.73Hz), 7.18 (2H, d, J=8.06Hz), 7.32-7.35 (3H, m), 7.65 (1H, d, J=8.30Hz), 8.53 (1H, d, J=2.44Hz), 8.57 (1H, d, J=4.64Hz).

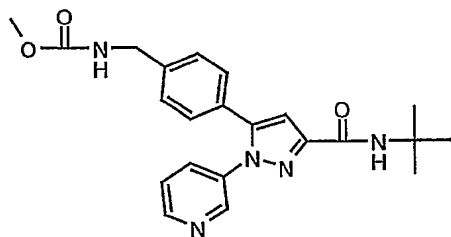
EI-MS m/z: 427 (M⁺).

【1358】

【実施例149】 {6-[5-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2-(3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-4-フェニルメチル}カルバミン酸メチルエステル

【1359】

【化 236】



【1360】

実施例 148 の 1) の *tert*-ブチル-5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド (210 mg) とクロロギ酸メチル (68 mg) とを用いて、実施例 139 と同様の方法で標題化合物 (92 mg, 37%) をアモルファスとして得た。

【1361】

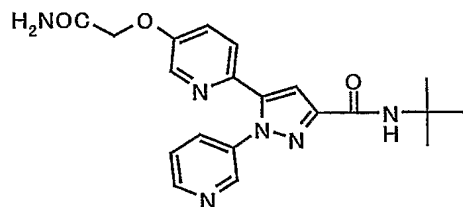
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 3.71 (3H, s), 4.38 (2H, d, J=6.10 Hz), 5.05-5.09 (1H, m), 6.84 (1H, br s), 7.01 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.30 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.30 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=8.06 Hz), 8.58-8.60 (2H, m).
EI-MS m/z: 407 (M⁺).

【1362】

[実施例 150] *N*-*tert*-ブチル-5-(5-カルバモイルメチルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1363】

【化 237】



【1364】

参考例 77 の 5-(5-カルバモイルメチルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.240 g) のエタノール (5 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合溶液に、室温で 1*N* 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加え 3.5 時間攪拌した。反応液に生じた固体を濾取し、得られた固体と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.220 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に、室温で *tert*-ブチルアミン (0.380 ml) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.276 g) を加え 2.5 日間攪拌した。更に、反応液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.220 g)、*tert*-ブチルアミン (0.380 ml)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.276 g) 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) を加え、60℃ で 6.5 時間攪拌した。空冷後、反応液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、更に水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (0.101 g, 39%) を固体として得た。更に、別の別の画分より、実施例 151 のジ-*tert*-ブチルカルバモイル体を得た。

【1365】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 4.54 (2H, s), 5.62 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 6.84 (1H, br s), 7.18 (1H, s), 7.25-7.29 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.2, 4.8\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=8.1, 2.4, 1.7\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.51 (1H, br s), 8.60 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$).

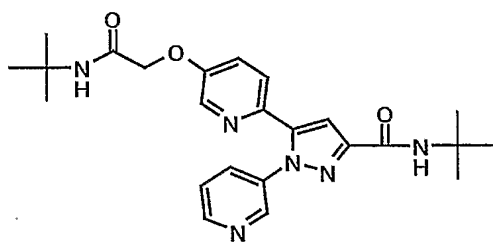
ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1366】

[実施例151] N-tert-ブチル-5-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイルメチルオキシ-2-ピリジル]-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1367】

【化238】



【1368】

実施例150のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン) 精製の別の画分より、標題化合物 (93.6 mg, 31%) を固体として得た。

【1369】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.40 (2H, s), 6.23 (1H, br s), 6.84 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J=8.1, 4.9\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.75-7.79 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.51 (1H, br s), 8.60 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$).

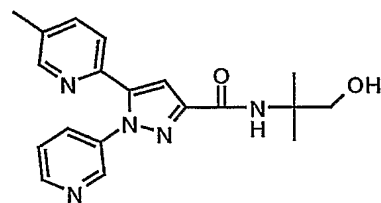
ESI-MS m/z : 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1370】

[実施例152] N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1371】

【化239】



【1372】

参考例37の5-(5-メチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (150 mg) と2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (52 mg) とを用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物 (125 mg, 66%) を固

体として得た。

【1373】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3.56 (2H, d, $J=6.35\text{ Hz}$), 4.80-4.90 (1H, m), 7.04 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.35-7.39 (2H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=1.47\text{ Hz}$), 8.53-8.60 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=0.98\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 351 (M^+).

【1374】

[試験例1] 血小板凝集抑制作用

血液凝固阻止剤として1/10容の3.13%クエン酸ナトリウムを用いてヒト血液を採取し、180gで10分間遠心して多血小板血漿 (PRP) を分離した。上層のPRPを分取後、下層を1600gで10分間遠心して上層の乏血小板血漿 (PPP) を分取した。PRP 200 μl に実施例化合物の溶液 1 μl を加えて37°Cで2分間静置後、コラーゲン 2 μl を添加して血小板凝集を誘起した。血小板凝集率はPAM-12C (SSRエンジニアリング) を用いて測定した。PPPの光透過率を100%凝集値とし、実施例化合物の各濃度における凝集率を求め、 IC_{50} 値を算出した。結果を表1に示す。

【1375】

[試験例2] シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 及びシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害作用

実施例化合物のCOX-1及びCOX-2阻害活性の測定には、Cayman Chemical CompanyのCOX阻害薬スクリーニングアッセイキット (カタログ番号560101, 560121) を用いた。

測定前に反応緩衝液、ヘム、アラキドン酸、 SnCl_2 、EIA緩衝液、洗浄緩衝液、プロスタグランジン (PG) スクリーニングEIA標準液、PGスクリーニングアセチルコリンエステラーゼ (AChE)、トレーサー (発色酵素HRPコンジュゲート)、PGスクリーニングEIA抗血清を用意した。

(1) COX-1又はCOX-2による $\text{PGF}_2\alpha$ の産生

実施例化合物 (50 μM) 及びCOX-1又はCOX-2を含む反応液を37°Cで10分間静置後、アラキドン酸 10 μl を加えて37°Cで2分間静置した。反応後に1N-塩酸 50 μl を加えて反応を停止した後、 SnCl_2 溶液 100 μl を加えて5分間室温で静置した。

(2) ELISAによる $\text{PGF}_2\alpha$ の定量

マウス抗ウサギIgGでコーティングした96穴 (ウェル) プレートの各ウェルに抗血清 (ウサギ抗 $\text{PGF}_2\alpha$ 抗体) 50 μl を加えた後、上記の $\text{PGF}_2\alpha$ 産生反応液を2000倍に希釈した溶液 50 μl 、AChEトレーサー 50 μl を順次加えて室温で18時間静置した。洗浄緩衝液で各ウェルを5回洗浄して過剰のAChEトレーサーを除去後、エルマン (Ellman) 試薬 200 μl を添加した。60分間暗室に静置した後、405 nmで吸光度を測定した。

(3) 実施例化合物の阻害活性の算出

PGスクリーニングEIA標準液を用いて標準曲線を作成し、上記の吸光度から $\text{PGF}_2\alpha$ の産生量を求めた。実施例化合物 50 μM におけるCOX-1又はCOX-2の阻害率を算出した。結果を表1に示す。

なお、阻害率の算出においては、実施例化合物を含まない反応液を用いて得た $\text{PGF}_2\alpha$ の産生量を100%とした。

【1376】

【表 1】

化合物 (実施例番号)	コラーゲン誘発血小板 凝集抑制作用 I C ₅₀ (μM)	50 μMにおける COX-1 阻害作用 (阻害%)	50 μMにおける COX-2 阻害作用 (阻害%)
4	0.12	-1.5	-1.9
8	0.018	-3.3	3.9
13	0.018	13.9	9.2
15	0.029	39.5	6.9
22	0.21	0.8	4.2
25	0.018	4.7	8.2
26	0.065	5.5	8.2
28	0.0089	5.4	7.6
40	0.065	72	14.8
44	0.14	4.3	3.6
48	0.19	3.6	8.7
56	0.092	-1.2	-1.7
65	0.02	11.6	-1.6
71	0.0231	7.9	N.T.
74	0.17	38.8	N.T.
85	0.054	N.T.	N.T.
95	0.16	-9.1	N.T.
98	0.043	-20.4	N.T.
113	0.15	-2.8	N.T.
116	0.02	N.T.	N.T.
122	0.1	N.T.	N.T.
132	0.032	N.T.	N.T.
137	0.23	-5.1	N.T.
138	0.16	0.7	N.T.
139	0.071	-25.8	N.T.
152	0.11	-8.7	N.T.

【1377】

表 1 から明らかなように、本発明の化合物 (I)、それらの塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、強力な血小板凝集抑制作用を有し、かつ COX-1 及び COX-2 阻害作用を示さなかった。

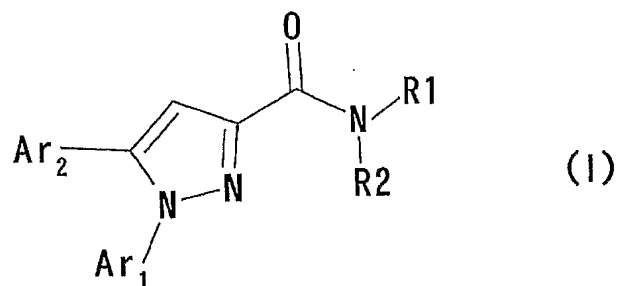
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 COX-1 及び COX-2 を阻害することのない血小板凝集抑制剤の提供。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、Ar₁及びAr₂は、それぞれ独立に、1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基又は1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基を示し、R₁は、低級アシル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるオキサモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基、1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基、又は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基を示し；R₂は、水素原子、ハロゲン基などを示す)で表される化合物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 3 2 1 1 1 7
受付番号	5 0 4 0 1 8 8 5 4 1 0
書類名	特許願
担当官	福田 政美 7 6 6 9
作成日	平成 1 6 年 1 2 月 8 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年11月 4日

特願 2 0 0 4 - 3 2 1 1 1 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 8 3 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号

氏 名

第一製薬株式会社